

**Sauerstoffheterozyklen und Amide aus
tropischen Schmetterlingen und
marinen Streptomyceten**

Von der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Technischen Universität Carolo-Wilhelmina
zu Braunschweig
zur Erlangung des Grades einer
Doktorin der Naturwissenschaften
(Dr.rer.nat)
genehmigte
D i s s e r t a t i o n

von Katja Stritzke
aus Hannover

Katja Stritzke

Sauerstoffheterozyklen und Amide
aus tropischen Schmetterlingen
und marinen Streptomyceten

1. Referent: Prof. Dr. Stefan Schulz

2. Referent: Prof. Dr. Henning Hopf

eingereicht am: 09.01.2003

mündliche Prüfung (Disputation) am: 07.03.2003

Druckjahr (2003)

Vorveröffentlichungen der Dissertation

Teilergebnisse aus dieser Arbeit wurden mit Genehmigung der Gemeinsamen Naturwissenschaftlichen Fakultät, vertreten durch den Mentor der Arbeit, in folgenden Beiträgen vorab veröffentlicht:

Publikationen

K. Stritzke, S. Schulz, R. Nishida, Absolute configuration and synthesis of β - and δ -lactones present in the pheromone system of the giant white butterfly, *Idea leuconoe*, *Europ. J. Org. Chem.* **2002**, 3884-3892.

K. Stritzke, S. Schulz, M. Boppré Niaviolides, New macrocyclic sesquiterpenes from the tropical butterfly, *Amauris niavius*, angenommen bei dem *Europ. J. Org. Chem.*..

Tagungsbeitrag

K. Stritzke, S. Schulz, Structure Elucidation and Determination of the Absolute Configuration of Novel Macrolides from Scent Glands of Tropical Butterflies. (Poster). 19th annual Meeting of the International Society of Chemical Ecology, Hamburg (2002).

INHALT

1	EINLEITUNG	1
2	THEMENSTELLUNG	8
3	SAUERSTOFFHETEROZYKLEN AUS TROPISCHEN SCHMETTERLINGEN	9
3.1	Chemische Kommunikation von Lepidopteren	9
3.2	Asymmetrische Synthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von β-Butanoliden aus dem Haarpinselextrakt von <i>Idea leuconoe</i>	10
3.2.1	<i>Idea leuconoe</i>	10
3.2.2	<i>Asymmetrische Synthese der β-Butanolide</i>	11
3.2.3	<i>Synthese von Viridiflorinlacton</i>	12
3.2.4	<i>Synthese von Norviridiflorinlacton</i>	14
3.2.5	<i>Gaschromatographische Untersuchungen an chiraler Phase</i>	17
3.2.5.1	Chiralgaschromatographische Untersuchungen von Viridiflorinlacton	17
3.2.5.2	Chiralgaschromatographische Untersuchungen von Norviridiflorinlacton .	18
3.3	Identifizierung und Synthese neuer Sesquiterpenmakrolide aus <i>Amauris niavius</i>	19
3.3.1	<i>Amauris niavius</i>	19
3.3.2	<i>Strukturaufklärung der makrozyklischen Sesquiterpene</i>	21

3.3.3	<i>Synthese und Konfigurationsbestimmung von Niaviolid</i>	23
3.3.4	<i>Synthese von Epoxyniaviolid</i>	27
3.3.5	<i>Enantioselektive Synthese von optisch aktivem Epoxyniaviolid</i>	28
3.3.6	<i>Chirale gaschromatographische Untersuchungen von Epoxyniaviolid</i>	29
3.4	Identifizierung, Synthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von Sauerstoffverbindungen aus <i>Heliconius</i>-Arten	31
3.4.1	<i>Heliconiinae</i>	31
3.4.2	<i>Identifizierung und Synthese von C₁₈-Makroliden aus Heliconius cydno</i>	31
3.4.3	<i>Strukturaufklärung</i>	33
3.4.4	<i>Synthese von Octadeca-9,11,15-trien-13-olid und Corioid</i>	36
3.4.5	<i>Chirale gaschromatographische Untersuchungen von Octadecatrienolid und Coriolid</i>	38
3.4.6	<i>Synthese der Octadecenolide</i>	40
3.4.6.1	Synthese von (<i>E</i>)-Octadec-9-en-13-olid	40
3.4.6.2	Synthese von Octadec-9-en-13-olid	42
3.4.6.3	Gaschromatographische Untersuchungen von Octadec-9-en-13-olid an chiraler Phase	44
3.4.6.4	Synthese von (<i>E</i>)-Octadec-9-en-11-olid	46
3.4.6.5	Versuch der Synthese von (<i>Z</i>)-Octadec-9-en-11-olid	49
3.4.6.6	Gaschromatographische Untersuchungen von Octadec-9-en-11-olid an chiraler Phase	51
3.4.7	<i>Synthese von Octadec-9-en-12-olid</i>	53
3.4.8	<i>Bestimmung der absoluten Konfiguration von Dihydrofarnesendäureestern aus Heliconius erato</i>	54

3.4.8.1	Aufklärung der absoluten Konfiguration der natürlichen Dihydrofarnesensäureestern	56
4	SAUERSTOFFHETEROZYKLEN UND AMIDE AUS MARINEN STREPTOMYCETEN.....	59
4.1	Marine Naturstoffe	59
4.2	Analytik lipophiler Extrakte mariner Streptomyceten	60
4.3	Strukturaufklärung und Synthese von Caprolactonen aus dem Streptomycetenstamm B1010	62
4.3.1	<i>Synthese der Caprolactone.....</i>	65
4.3.2	<i>Symmetrische Synthese der ϵ-Alkanolide</i>	66
4.3.3	<i>Asymmetrische Synthese der ϵ-Alkanolide</i>	67
4.3.4	<i>Gaschromatographische Untersuchungen der Caprolactone an chiraler Phase</i>	71
4.3.5	<i>Biologische Aktivität der Caprolactone</i>	73
4.4	Isolierung und Identifizierung von Diketopiperazinen aus GW11/1124	74
4.4.1	<i>Analytik</i>	74
4.4.2	<i>Massenspektroskopische Untersuchungen</i>	76
4.4.3	<i>Infrarotspektroskopie</i>	77
4.4.4	<i>Isolierung</i>	78
4.4.5	<i>NMR-spektroskopische Untersuchungen</i>	78

4.4.6	Röntgenstrukturmessung	81
4.4.7	Literaturvergleich	81
4.5	Identifizierung von Glykosidbausteinen aus B6728	84
4.5.1	Massenspektroskopische Analyse	84
4.5.2	NMR-spektroskopische Analyse der Hauptkomponente	86
4.5.3	Identifizierung der Nebenkompone	91
4.5.4	Literaturvergleich	93
4.6	N-Alkanoylacylethylamine aus marinen Streptomyceten	95
4.6.1	N-Phenethylamide aus GW7/2495	95
4.6.2	N-Alkanoyltyramine aus Hel11	99
5	ZUSAMMENFASSUNG	103
5.1	Duftkomponenten männlicher tropischer Schmetterlinge	104
5.2	Naturstoffe aus marinen Streptomyceten	106
6	EXPERIMENTELLER TEIL	109
6.1	Allgemeine Vorbemerkungen	109
6.2	Allgemeine Arbeitsvorschriften	112
6.3	Synthese der β-Butanolide aus <i>Idea leuconoe</i>	115
6.3.1	Synthese von <i>Viridiflorinlacton</i>	115
6.3.2	Synthese von <i>Norviridiflorinlacton</i>	119
6.4	Synthese von Niaviolid und Epoxyniaviolid aus <i>Amauris niavius</i>	122

6.4.1	Alternative Makrolactonisierungsmethoden des Niaviolids.....	129
6.5	Synthese der C₁₈-Makrolide aus <i>Heliconius cydno</i>.....	129
6.5.1	Synthese von (9Z,11E,15Z)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid.....	130
6.5.2	Synthese von Coriolid	132
6.5.3	Synthese der Octadec-9-enolide.....	133
6.5.3a	Synthese der Octadec-9-en-13-olide	134
6.5.3b	Synthese von Octadec-9-en-11-olid.....	140
6.5.3c	Synthese von Octadec-9-en-12-olid.....	147
6.6	Synthese von Dihydrofarnesensäuremethylesters (<i>Heliconius erato</i>).....	148
6.7	Synthese der Caprolactone aus dem Streptomyces B1010	150
6.7.1	Synthese von 10-Methyldodecan-6-olid.....	150
6.7.2	Synthese von 10-Methylundecan-6-olid.....	155
6.8	Diketopiperazine aus dem marinen Streptomyces GW11/1124	156
6.9	Disaccharide aus dem marinen Streptomycesstamm B6728	158
6.10	N-Phenethylalkylamide aus GW11/1124.....	159
6.10.1	Kombinatorische Synthese von N-Phenethylisobutyramid, N-Phenethylbutyramid und N-Phenethylisovaleramid.....	159
7	ABKÜRZUNGEN	160
8	LITERATUR.....	162

9	ANHANG	170
9.1	Massenspektren	170
9.2	NMR-Spektren	177
9.3	Analytik der marinen Extrakte.....	179

1 EINLEITUNG

Trotz großer Artenvielfalt und teilweise immenser Farbenpracht in der Welt der Insekten und niederen Lebewesen spielen optische und akustische Reize eher eine untergeordnete Rolle. Der Informationsaustausch wird vor allem durch chemische Kommunikation gewährleistet. Die Chemische Ökologie versucht Wechselbeziehungen zwischen Organismen zu erforschen, die auf chemischen Signalen basieren. Neben dem Bestreben, die Prinzipien der chemischen Kommunikation besser zu verstehen, treiben wirtschaftliche Faktoren die Forschung an. Insektenbefall von Speicherwaren und landwirtschaftlichen Nutzflächen und die eingeschränkte Verwendung von Pestiziden in den letzten Jahren waren und sind eine treibende Kraft der Untersuchungen auf diesem Gebiet.

Exocrine chemische Botenstoffe (Semiochemikalien) können in inter- und intraspezifische Verständigung der Arten klassifiziert werden. Die streng artspezifischen Signalstoffe werden als Pheromone (griech: pherein=tragend, hormon=antreibend) bezeichnet. Die emittierten Botenstoffe werden innerartlich erkannt und können z.B. Gefahr oder Paarungsbereitschaft signalisieren, aphrodisierend wirken oder der Markierung des Weges zum Futterplatz oder zum Nest dienen. Die interspezifischen Allomone spielen z.B. bei parasitären oder symbiotischen Wechselwirkungen eine Rolle. Der Übergang von Pheromonen zu Allomonen ist fließend, da Komponenten eines Pheromonsystems durchaus interspezifisch wirksam sein können.

Die Chemische Ökologie beschäftigt sich unter anderem mit der Identifizierung der Inhaltsstoffe eines Pheromonsystems. Ein Duftbouquet ist geprägt durch eine Vielzahl von Komponenten. Ein Teil trägt die konkreten Informationen des Duftgemisches, die eine Verhaltensänderung bei dem Empfänger auslösen. Ein anderer Teil gewährleistet lediglich die Übertragung der aktiven Komponenten vom Emitter auf den Empfänger bzw. schützt labile Substanzen in Form eines Lösungsmittels. Darüber hinaus existieren Verbindungen in den Duftkompositionen der Insekten, deren Wirkung oder Funktion bislang nicht erkannt werden konnte. In Anbetracht der Größe von Insekten und der Vielfalt an Gerüchen der Umgebung bedarf es eines sensiblen chemischen Wahrnehmungssystems der Organismen, um Botenstoffe in kleinsten Konzentrationen gezielt wahrzunehmen.

Die chemische Kommunikation beruht oft auf komplexen chemischen Systemen mit einer Vielzahl von Substanzen. Wenngleich viele unterschiedliche Substanzklassen von den

einzelnen Organismen verwendet werden, finden sich bei Pheromonen von Insekten bemerkenswert oft Lactone. Einige bekannte Verbindungen werden im Folgenden vorgestellt.

Motten gehören zu den bisher am besten untersuchten Arten. Bei Untersuchungen des Haarpinselextraktes des männlichen afrikanischen Zuckerrohrzünslers *Eldana saccharina* (Lepidoptera, Pyralidae), der in Afrika Zuckerrohr-, Mais- und Getreidefelder schädigt, konnte das γ -Lacton (3*S*,4*R*)-3,7-Dimethyloct-6-en-4-olid (Eldanolid) (**1**) als Signalstoff identifiziert werden. Eldanolid wirkt auf Weibchen selbst bei großer Entfernung anziehend.^{1, 2} Ein weiteres γ -Lacton, (*Z*)-2,6-Nonadien-4-olid (**2**), wurde als mögliches Sexualpheromon zusammen mit β -Phenylethylalkohol in den Duftorganen der Motte *Aphomia gularis* (Pyralidae) identifiziert (Abb. 1.1).³

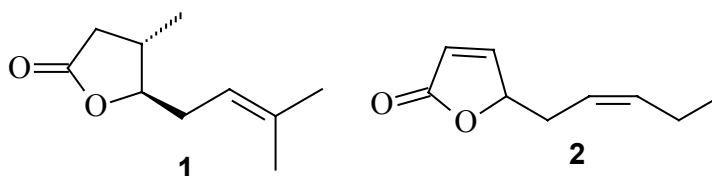


Abb. 1.1: Sexualpheromone aus Motten

Eine Reihe von Dihydrohydroxycumarinen sind als Spurpheromone zur Markierung des Futterplatzes und des Nestes aus dem Pheromonsystem von Ameisen bekannt (Abb. 1.2).⁴ Vor allem Mellein (**3**) ist als Spurpheromon von großer biologischer Aktivität in vielen Ameisenarten wie z.B. in der heimischen Formica-Art *Lasius fuliginosus* (Hymenoptera; Formicidae) identifiziert worden.⁵ Bei der roten Feuerameise *Solenopsis invicta*, die in den Südstaaten Amerikas weit verbreitet ist und eine Plage für Bevölkerung und Landwirtschaft darstellt, konnte ein Duftgemisch identifiziert werden, das für die Königinnenerkennung verantwortlich ist. Die Arbeiter werden von dem Duft stark angezogen und transportieren Gegenstände, die mit dem Königinnenpheromon kontaminiert sind, wie ihre Königin in das Nest. Mindestens drei Lactone, (*E*)-6-(1-Pentenyl)-2*H*-pyran-2-on (**4**), (2,4,6)-Trimethylnonan-5-olid (**5**) und Dihydroactinidiolid (**6**) bilden diesen Königinnenduft (Abb. 1.2).⁶

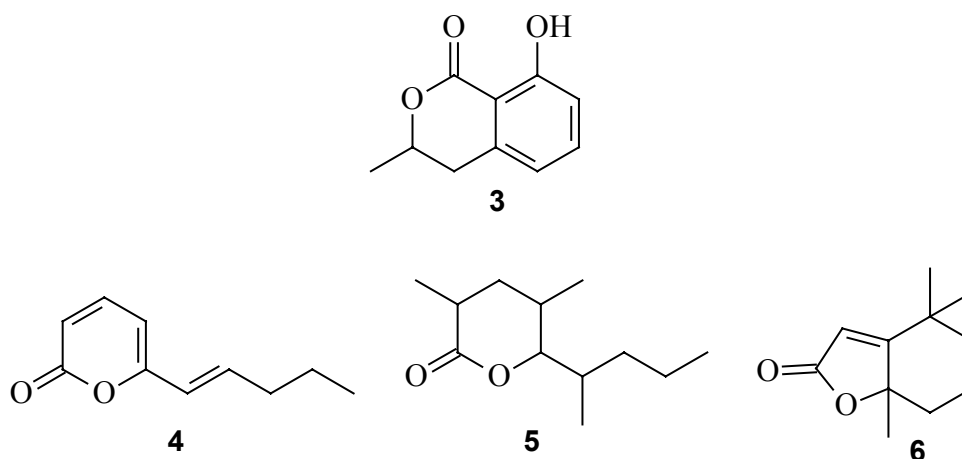


Abb. 1.2: Lactone aus Ameisen

Aus den Königinnenköpfen von Hornissen (Vespidae) konnte δ -Hexadecalacton (**7**) isoliert werden (Abb. 1.3).⁷ Das Lacton **7** stimuliert den Bau von Königinnenzellen und wirkt beruhigend auf die Arbeiterinnen, die ansonsten ein aggressives Verhalten aufweisen.⁸

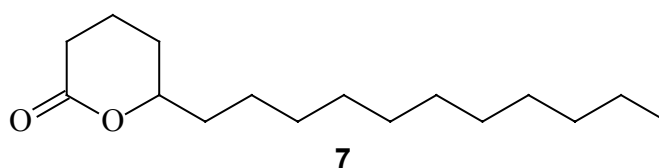


Abb.1.3: δ -Hexadecalacton (**7**), Königinnenpheromon aus Hornissen

Ebenfalls in Käferarten konnten Lactone identifiziert werden, die als Pheromone wirksam sind. Untersuchungen eines Ganzkörperextraktes der Weibchen von *Heptophylla picea* (Coleoptera, Scarabadeidae, Melolonthinae) ergaben, dass (*R,Z*)-7,15-Hexadecadien-4-olid (**8**) eine aktive Komponente darstellt, die als Sexualpheromon fungiert. Diese Art richtet in Japan großen Schaden in der Tee- und Blumenproduktion an (Abb. 1.4).⁹ Eine ganze Reihe von Makroliden (Cucujolide) konnte in Plattkäfern (Cucujidae) entdeckt werden. Die Cucujolide **9-15** fungieren als Aggregationspheromone bei verschiedenen *Cryptolestes*- und *Oryzaephilus*-Spezies und sind für Männchen und Weibchen in speziesspezifischen Kombinationen gleichermaßen aktiv (Abb. 1.4).¹⁰ Bei den Cucujiden wurde die Rolle der Chiralität bei der spezifischen Artunterscheidung untersucht. Die von den Männchen verschiedener Arten produzierten Makrolide unterscheiden sich in einigen Fällen lediglich in ihrer absoluten Konfiguration oder sind nur in bestimmten Isomerenverhältnissen aktiv. *Cryptolestes turcicus* verwendet ein Gemisch aus den Makroliden **11** und **13** als

Aggregationspheromon. Die Makrolide wirken synergistisch und werden als Enantiomerenmischungen mit entgegengesetzter chiraler Anreicherung gebildet. Während **13** reich an dem (*R*)-Enantiomer ist ($R : S = 85 : 15$), dominiert bei **11** das (*S*)-Enantiomer ($R : S = 33 : 67$). Untersuchungen, *C. turcicus* mit den enantiomerenreinen Makroliden **11** bzw. **13** anzulocken, waren bei weitem nicht so erfolgreich, wie die Wirkung der artspezifischen Enantiomeregemische. Demgegenüber produziert *C. pusillus* exklusiv (*S*)-**11**, zeigte jedoch in Tests keine Bevorzugung eines Enantiomeren.¹¹

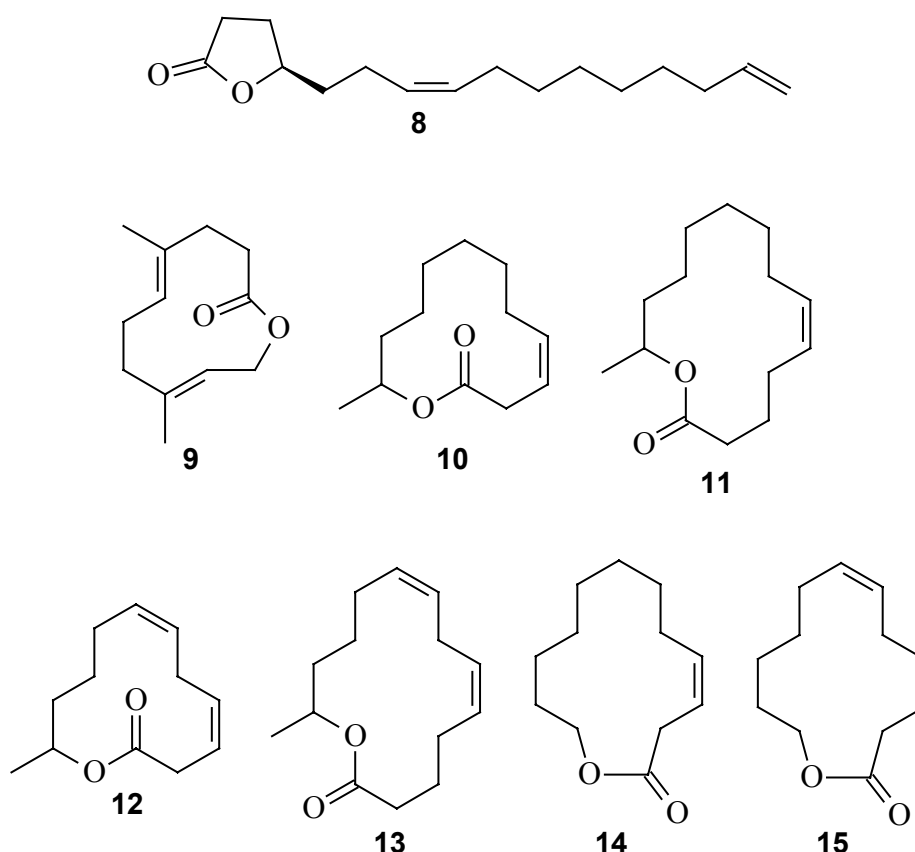


Abb. 1.4: Lactone aus Käfern

Ein weiteres interessantes Beispiel für ein biologisch aktives Lacton wurde in einem Extrakt der männlichen Wanze *Piezodorus hybneri* (Heteroptera; Pentatomidae) entdeckt. Ein Gemisch aus β -Phellandren, (*R*)-Hexadecan-15-olid (**16**) und (*Z*)-Methyl-8-hexadecenoat wirkt als Aggregationspheromon auf die männlichen und weiblichen Wanzen. In der Abwesenheit der weiblichen Wanzen wird ein homosexuelles Verhalten der Männchen beobachtet. Vorkopulative Verhaltensformen werden gegen andere Männchen oder gegen Gegenstände gerichtet, die mit dem Duft markiert waren (Abb. 1.5).¹²

Battiste et al. identifizierten in den zwei *Anastrepha*-Arten, der Mexikanischen (*A. ludens*) bzw. der Karibischen (*A. suspensa*) Fruchtfliege, ein Sexualpheromon, das aus vier Komponenten besteht. Hauptkomponenten bilden die bityklichen γ -Lactone Anastrephin (**17**) und Epianastrephin (**18**). Bis dato waren keine Interaktionen bzw. sympatrischen Wechselwirkungen zwischen den beiden Fliegenspezies bekannt und dennoch wirkt das männliche Duftgemisch auf beide weiblichen Fruchtfliegenarten gleichermaßen attraktiv (Abb. 1.5).¹³

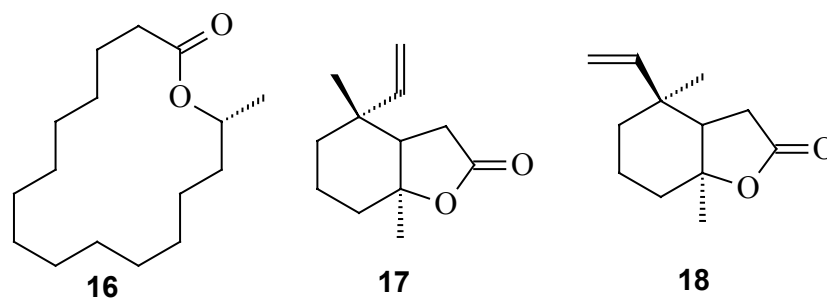


Abb. 1.5: Lactone aus Fruchtfliegen und Wanzen

Neben der terrestrischen Chemischen Ökologie bietet die marine Chemische Ökologie eine weitere reiche Quelle an chemischen Signalstoffen. Marine Organismen befinden sich unter enormem Konkurrenzdruck, um ihren Anspruch an Licht, Platz und Nährstoffen zu verteidigen. Sie haben physikalische und vor allem chemische Abwehrmechanismen entwickelt, um sich gegen Fraßfeinde, Überwuchs und Parasiten zu schützen und somit ein Überleben zu gewährleisten. Viele dieser marinen Signalstoffe zeichnen sich durch hohe biologische Aktivität aus und wecken das Interesse der Pharmazeutischen und Medizinischen Chemie. Auch hier sollen Beispiele von marinen Substanzen angeführt werden, die zu der Substanzklasse der Lactone gehören und eine Signalwirkung oder biologische Aktivität aufweisen.

Die aus einem nicht klassifizierten Tiefseebakterium isolierten 24-gliedrigen Macrolactone, wie z.B. Macrolactin A (**19**) sind besonders hinsichtlich ihrer Aktivität gegen mehrere pathogene Viren, einschließlich dem HIV-Virus, und gegen murine Krebszellen interessant. Die physiologische Funktion der Makrolide ist bis dato jedoch nicht bekannt (Abb. 1.6).¹⁴ Ebenso wenig aufgeklärt ist die physiologische Wirkungsweise des Butanolides **20** und des (1'*R*,2*S*,4*S*)-2-(1-Hydroxy-6-methylheptyl)-4-hydroxymethylbutanolides (**21**), zweier γ -Lactone, die aus marinen Actinomyceten isoliert wurden. Die Butanolide sind als Signalstoffe in terrestrischen und marinen Actinomyceten bekannt, die die Zelldifferenzierung reguliert, die Produktion von Sekundärmetaboliten initiiert und kontrolliert (Abb. 1.6).^{15, 16}

Von Fenical und Clardy wurden 1991 zwei 8-Ringlactone, Octalactin A (**22**) und B (**23**), aus einem unbekannten Streptomyccetenstamm identifiziert, der in der gorgonischen Octokoralle *Pacifigorgia* sp. entdeckt wurde. Octalactin A (**22**) weist eine hohe Zytotoxizität gegen Mäusemelanome und gegen menschliche Tumorzelllinien auf, während Octalactin B (**23**) keinerlei Aktivität in Tests zeigte (Abb. 1.6).¹⁷

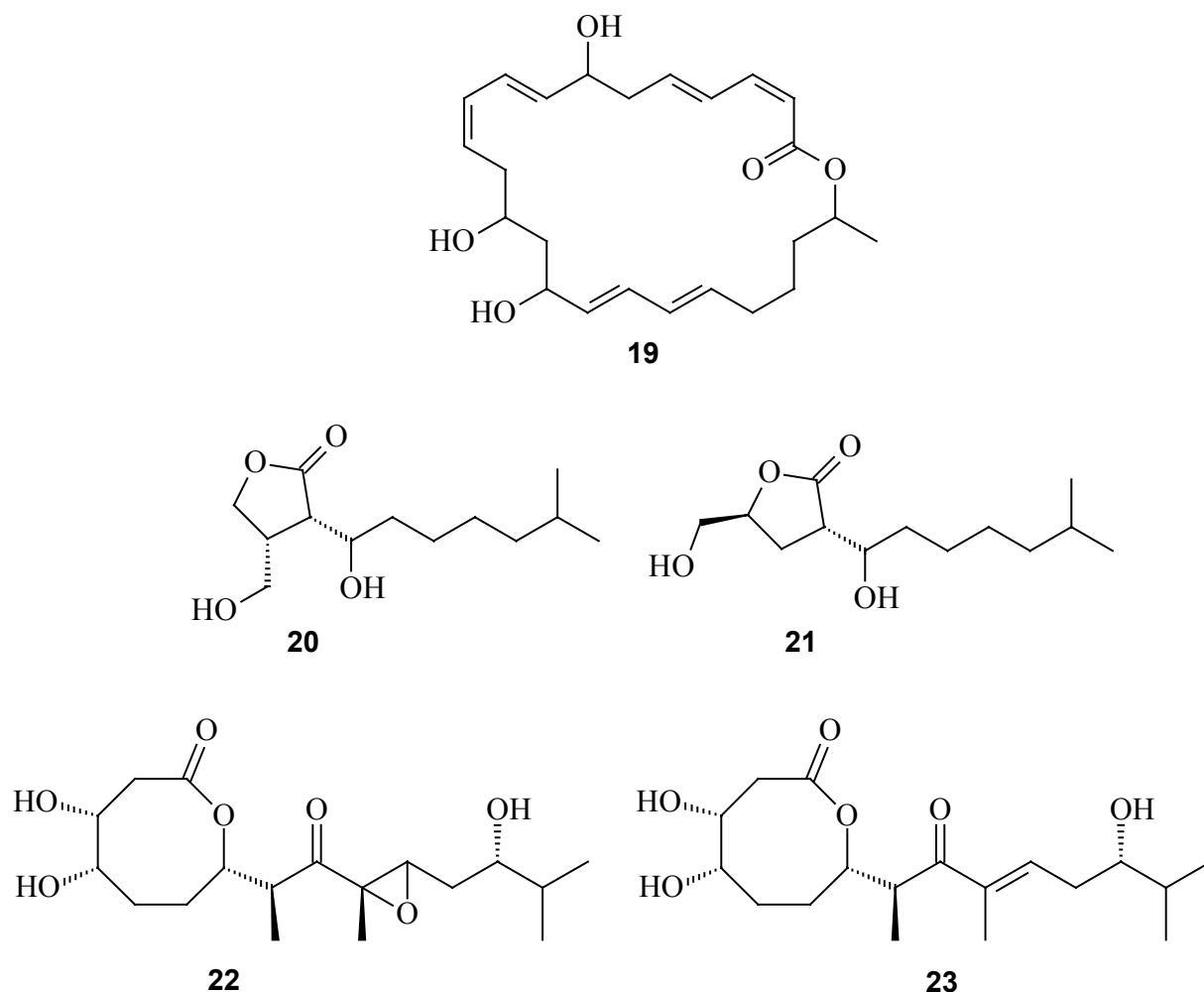


Abb. 1.5: Lactone aus marinen Bakterien

Das antibiotisch wirksame Malyngolid (**24**) wurde in einem Fettphasenextrakt des hawaiianischen Cyanobakteriums *Lyngbya majuscula* isoliert. Malyngolid (**24**) wirkt gegen *Micrococcus pyogenes*, *Mycobacterium smegmatis* und *Pseudomonas fluorescens*, weist jedoch keine Aktivität gegen *Escherichia coli* oder *Pseudomonas aeruginosa* auf.¹⁸ Die Amphidinolide stellen eine Familie von Makroliden dar, die eine hohe Aktivität gegen Tumorzellen aufweist. Die Makrolide wurden in den marinen Dinoflagellaten *Amphidinium* sp. entdeckt, einer Mikroalge, die in symbiotischer Beziehung mit dem Plattwurm *Amphiscolops* sp. lebt. Bis heute wurden 21 Vertreter der Amphidinolide

gefunden. Ihre Strukturen variieren zwischen 12- bis 27-gliedrigen zyklischen Systemen. Amphidinolid J (**25**) ist die erste Substanz der Familie der Amphidinolide, dessen absolute Konfiguration aufgeklärt wurde. Problematisch bei strukturellen und biologischen Studien ist die limitierte Mengen der Makrolide (Abb. 1.7).¹⁹ Das γ -Alkenolid Preclavulon-Lacton (**26**) wurde zusammen mit einem weiteren Stereoisomer in dem Polypen *Clavularia viridis* gefunden und scheint ein Intermediat der Biogenese des antitumoraktiven Clavulons zu sein (Abb. 1.7).²⁰

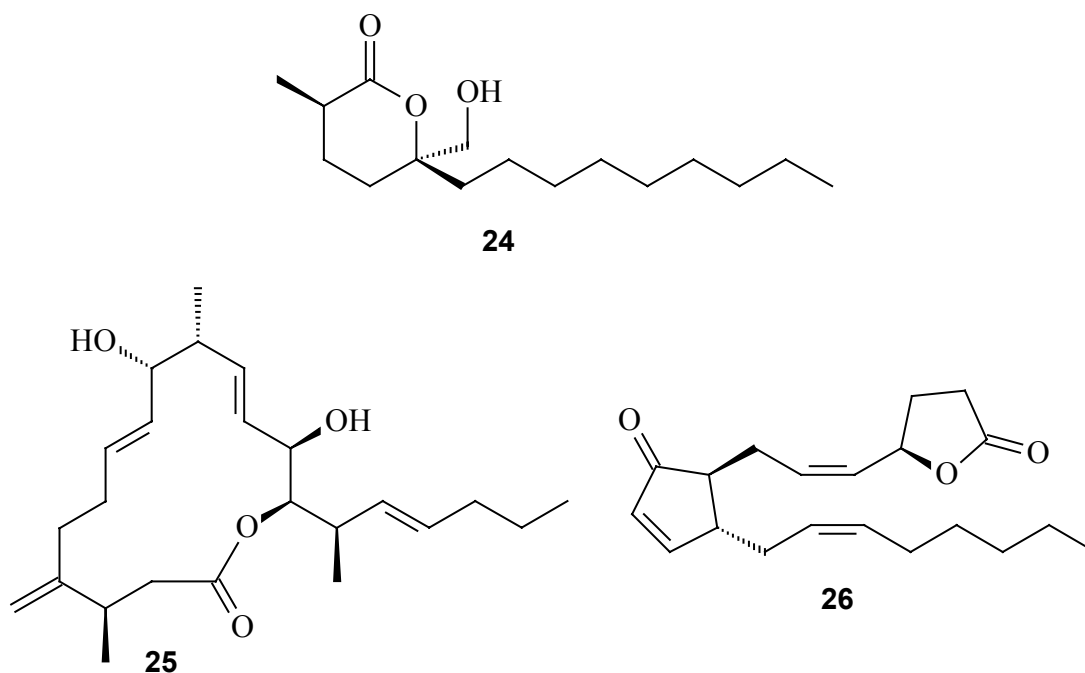


Abb. 1.7: Lactone aus marinen Organismen

Signalstoffe, sogenannte Autoinducer, die ein *N*-Acetylhomoserinlacton-Skelett aufweisen und z.B. Biolumineszenz auslösen, wurden in einigen marinen und terrestrischen gram-negativen Bakterienstämmen entdeckt. Bei *Vibrio fischeri* handelt es sich um eine solche Bakterienart, die symbiotisch in den Lichtorganen von Fischen und Tintenfischen lebt. *V. fischeri* besitzt das Enzym Luciferase, das eine Oxidationsreaktion unter Lichtemission katalysiert. Ab einer kritischen Konzentration des Autoinducers *N*-3-Oxohexanoyl-L-homoserinlacton (**27**) wird die Transkription der Luciferase stimuliert und somit das Lichtsystem aufgebaut (Abb. 1.8).²¹

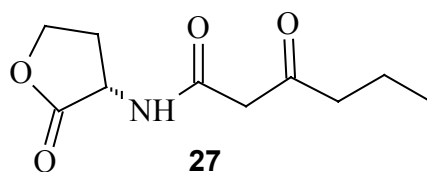


Abb. 1.8: Autoinducer von *V. fischeri*

2 THEMENSTELLUNG

Im Mittelpunkt der vorliegenden Arbeit sollte die Identifizierung und Synthese neuartiger natürlicher Sauerstoffheterozyklen, insbesondere von Lactonen stehen. Dabei sollten Duftorgane männlicher tropischer Schmetterlinge und Extrakte mariner Streptomyceten untersucht werden. Die Arbeit an den Streptomyceten war Teil eines Versuchsprojektes im Rahmen der Niedersächsischen Meeresbiotechnologie.

Im ersten Teil sollten Extrakte von männlichen Duftorganen der tropischen Schmetterlinge *Idea leuconoe*, *Amauris niavius*, *Heliconius cydno* und *Heliconius erato* untersucht werden. Einige dieser Arten benutzen unbekannte Verbindungen zur chemischen Kommunikation. Strukturen sollten durch spektroskopische Verfahren und Mikroreaktionen aufgeklärt und anschließend synthetisiert werden. Die Synthese optisch aktiver Substanzen sollte zusätzlich enantioselektiv durchgeführt werden, um die Bestimmung der absoluten Konfiguration mittels Gaschromatographie an chiraler stationärer Phase zu gewährleisten. Darüber hinaus sollte die absolute Konfiguration bereits bekannter Lactone mit Hilfe asymmetrischer Synthesen bestimmt, und vorangegangene Arbeiten vervollständigt werden.

Im zweiten Teil der Arbeit sollten Fettphasenextrakte mariner Streptomyceten analysiert werden, die von Prof. Laatsch aus Göttingen und Priv.-Doz. Dr. Lang aus Braunschweig zur Verfügung gestellt wurden. Anhand von GC/MS-Messungen sollte nach neuartigen Verbindungen gesucht werden. Die potentiell unbekannten Substanzen sollten mittels Synthese von Strukturvorschlägen aufgeklärt oder aus dem Gesamtextrakt isoliert werden. Dafür standen moderne Verfahren, wie die Massen-, Infrarot- und Kernresonanzspektroskopie, und wenn möglich, Röntgenstrukturanalyse zur Verfügung.

3 SAUERSTOFFHETEROZYKLEN AUS TROPISCHEN SCHMETTERLINGEN

3.1 Chemische Kommunikation von Lepidopteren

Schmetterlinge (Lepidoptera, Schuppenflügler) gehören aufgrund ihrer Farbpracht zu den wohl beliebtesten Insektenarten. Mehr als hunderttausend Arten sind auf der ganzen Welt in Regionen bekannt, in denen Pflanzenwuchs das Leben der Falter und ihrer Raupen sichert. Der größte Informationsaustausch geschieht trotz der schillernden Farben der Tagfalter hauptsächlich über chemische Kommunikation. Schmetterlinge haben ein sensibles Wahrnehmungssystem entwickelt, über das sie chemische Botenstoffe/Pheromone emittieren und detektieren. Die volatilen Duftstoffe werden von spezialisierten Duftorganen, die in Verbindung mit Drüsen stehen, abgesondert. Die Duftorgane befinden sich bei den Weibchen am Unterleib und können bei den Männchen zusätzlich auf den Flügeln oder an den Beinen des Falters angeordnet sein (Androconien). Die Oberflächen der Duftorgane sind durch Unebenheiten, Schuppen oder pinselförmige Fortsätze vergrößert. Während der Balzzeit werden die Duftorgane zu ihrer vollen Größe exponiert.^{22, 23} Empfangen werden die chemischen Signalstoffe von einem Fühlerpaar (Antennen), das sich an dem Kopf des Falters befindet. Die Antennen können von fadenförmiger zu doppelt gefiederter Gestalt variieren. Die vergrößerte Oberfläche der gefiederten Antennenformen führt zu einer Steigerung der Sinneswahrnehmung (Abb.3.1).

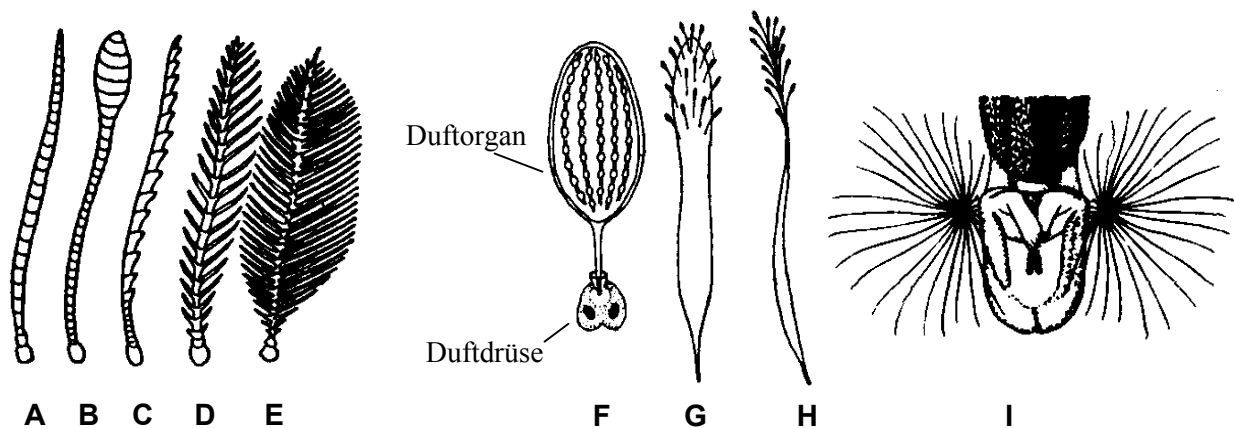


Abb. 3.1: Antennen (A-E) und Duftorgane (F-I) von Lepidopteren

Die Duftgemische von ca. 1000 weiblichen Falterarten wurden bereits analysiert.²⁴ Die weiblichen Lockstoffe fungieren primär als Sexualpheromone und bestehen größtenteils aus aliphatischen Substanzen, die Männchen auf große Entfernung anzulocken vermögen. Die Pheromonsysteme der Männchen sind diverser und geprägt von Terpenen, aromatischen Substanzen und Alkaloidderivaten. Sie liegen in hohen Konzentrationen vor und wirken im Gegensatz zu den weiblichen Duftstoffen im Nahbereich.²⁵ Neben der Wirkung als Sexualpheromon können sie auch der männlich-männlichen Erkennung dienen und als Alarmsignal fungieren. Eine Reihe von Lepidopteren nehmen toxische Sekundärmetabolite ihrer Wirtspflanzen auf, um sie als Schutz gegen Feinde einzusetzen. Der Gehalt an Pyrrolizidin-Alkaloiden oder dessen Derivaten ist z.B. für die Weibchen einiger Arctiiden, Danainen und Ithomiinen ein Indiz für die Fitness der Männchen.^{26, 27} Sie können durch Übertragung von den Männchen auf die Weibchen oder auf die Eier den chemischen Schutz der Nachkommen gewährleisten. Den Schutz vor Fraßfeinden haben sich viele nicht geschützte Schmetterlingsarten zu nutze gemacht, indem sie durch Nachahmung des Phänotyps (Mimikry) von aposematischen Arten ihre Ungenießbarkeit simulieren.

3.2 Asymmetrische Synthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von β -Butanoliden aus dem Haarpinselextrakt von *Idea leuconoe*

3.2.1 *Idea leuconoe*

Der weiße Riesenfalter *Idea leuconoe* (Lepidoptera; Danainae) gehört zu den Tagfaltern und lebt in den fernöstlichen Küstengebieten des tropischen Regenwaldes. Über Haarpinsel, die sich am Unterleib des Männchens befinden und in der Paarungszeit zu ihrer vollen Größe entfaltet werden, gibt er Signalstoffe an die Umgebung ab. Im Gegensatz zu anderen Danainen wie z.B. *Amauris niavius* verfügt *I. leuconoe* über keine Pheromontransferpartikel. Seine Lockstoffe, die aus einem komplexen Gemisch von ca. 100 Substanzen bestehen, werden durch die Luft oder direkten Kontakt auf die weiblichen Fühler übertragen. Sie wirken auf Weibchen aphrodisierend, dienen der männlich-männlichen Erkennung und fungieren als Warnsignal. Bei der Analyse eines Haarpinselextraktes von *I. leuconoe* konnten eine Reihe

von Pyrrolizidinalkaloidderivaten, Aromaten, Terpenen, Hydroxyalkanoliden und einige langkettige Kohlenwasserstoffe identifiziert werden.²⁷ Sowohl die Necinsäure als auch die Necinbase der Pyrrolizidin-Alkaloide, die während der Larvenzeit von den Männchen aus der Wirtspflanze *Parsonia laevigata* (Apocynaceae) aufgenommen werden, dienen als Precursor vieler Haarpinselinhaltsstoffe. Eine stark attraktive Wirkung auf die weiblichen Falter konnte ein Gemisch der Haarpinselinhaltsstoffen Danaidon, Geranylmethylthioether und 2-Hydroxy-2-(1-methylethyl)-3-butanolid (β -Viridiflorinlacton) (**28a**) hervorrufen. Während Danaidon als Sexualpheromon in anderen Schmetterlingsarten bekannt ist, waren Geranylmethylthioether und Viridiflorinlacton (**28a**) in dieser Funktion bis dato unbekannt.²⁸ Viridiflorinlacton (**28a**) und 2-Hydroxy-2-ethyl-3-butanolid (Norviridiflorinlacton) (**28b**) wurden als Komponenten des Haarpinselextraktes des männlichen Falters bereits identifiziert. Die β -Lactone werden wahrscheinlich aus den Necinsäuren der Pyrrolizidin-Alkaloide Lycopsamin und Ideamin A gebildet, die in der Futterpflanze *Parsonia laevigata* vorkommen.²⁷ Ihre absolute Konfiguration war jedoch unbekannt.

3.2.2 Asymmetrische Synthese der β -Butanolide

Aus der Literatur waren bereits einige Synthesen der Viridiflorinsäure (**29a**) und ihrer diastereomeren Trachelantsäure aufgrund ihres Vorkommens als Necinsäure in Pyrrolizidin-Alkaloiden bekannt.²⁹ Die erste Synthese wurde von Kochetkov et al. 1969 vorgestellt.³⁰ Er synthetisierte (+/-)-Trachelant- und Viridiflorinsäure mittels OsO₄-*syn*-Dihydroxylierung der (*E*)- bzw. (*Z*)-Isopropylcrotonsäuren. Eine anschließende kinetische Racematspaltung der (+/-)-Dihydroxysäuren mit (+)- bzw. (-)-Phenylethylamin ermöglichte die Isolierung der entsprechenden enantiomeren Säuren. Die Crotonsäuren wurden in bescheidener Ausbeute aus 2-Isopropyl-3-hydroxybuttersäureethylester gewonnen. Nach einer ähnlichen Strategie synthetisierten Nambu und White die Enantiomere der Trachelantsäure direkt aus (*E*)-Crotonaten durch Anwendung der enantioselektiven Sharpless-Dihydroxylierung.³¹ Einige Arbeitsgruppen, wie die von Seebach,³² Ladner³³ und Niwa,³⁴ erzielten die Enantiomere der Viridiflorin- oder Trachelantsäure durch α -Alkylierung von 1,3-Dioxolanonen. Die Dioxolane wurden aus enantiomerenreinen α -Hydroxysäuren gewonnen. Eine weitere Möglichkeit zur Synthese von (-)-Trachelantsäure wurde von Fujisawa und Mitarbeitern präsentiert.³⁵ Schlüsselreaktion ihrer Synthese war eine

nukleophile Addition von Organometallverbindungen an (*S*)-2-Alkoxy-1-(1,3-dithian-2-yl)-1-propanon, das aus (*S*)-Lactat generiert wurde. Schließlich überführten Nishimura et al. chirale Kohlenhydrate in einer Vielstufenreaktion in (+)- bzw. (–)-Trachelantsäure.³⁶

Aufgrund vorangegangener Untersuchungen war die relative Konfiguration des natürlichen Viridiflorinlactons (**28a**) als (*R**,*R**) bekannt.²⁸ Die asymmetrische Synthese der β -Butanolide verlief über zwei Schlüsselreaktionen. Die stereochemischen Informationen sind durch eine (*Z*)-selektive C-C-Doppelbindungsknüpfung nach Horner-Wadsworth-Emmons und eine nachfolgende enantioselective Sharpless-Dihydroxylierung in die Zielmoleküle eingeführt worden (Abb. 3.2). Diese Methode ist angelehnt an die von Nambu und White verwendete Strategie zur Synthese von (+)- und (–)- Trachelantsäure.³¹

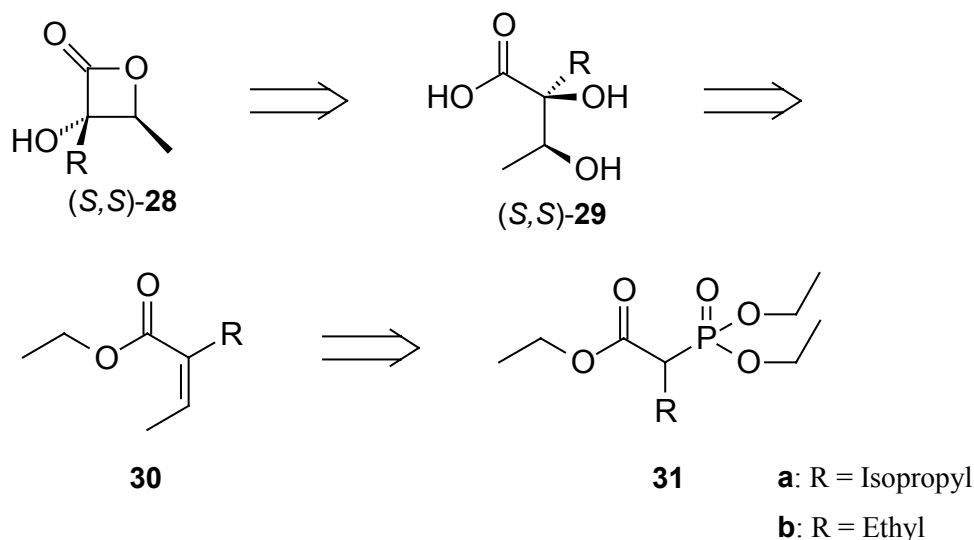


Abb. 3.2: Retrosynthese der β -Butanolide (*S,S*)-**28a** und (*S,S*)-**28b**

3.2.3 Synthese von Viridiflorinlacton

Die asymmetrische Synthese des β -Viridiflorinlactons (**28a**) wurde mit einer Alkylierung des Ethyldiethylphosphonoacetates (**31a**) begonnen. Das alkylierte Phosphonoacetat **31a** wurde in einer Horner-Wadsworth-Emmons Reaktion zu (*Z*)-2-Isopropylcrotonsäureethylester (**30a**) umgesetzt. Die höchsten (*Z*)-Selektivitäten (*E* : *Z* = 12 : 88) konnten durch Verwendung von LiHMDS als Base bei -78°C erzielt werden (Tab. 3.1). Die Zuordnung der Konfiguration der Doppelbindung erfolgte anhand NMR-Analyse und Vergleich mit Literaturdaten.³⁷ Die

folgende Sharpless-Dihydroxylierung unter Verwendung von AD-mix- α generierte (*S,S*)-Viridiflorinsäureethylester mit einem Enantiomerenüberschuss von 87%. Der Einsatz von AD-mix- β machte das (*R,R*)-Enantiomer (ee = 83%) zugänglich. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration erfolgte anhand des mnemonischen Schemas von Sharpless (Abb. 3.3).³⁸

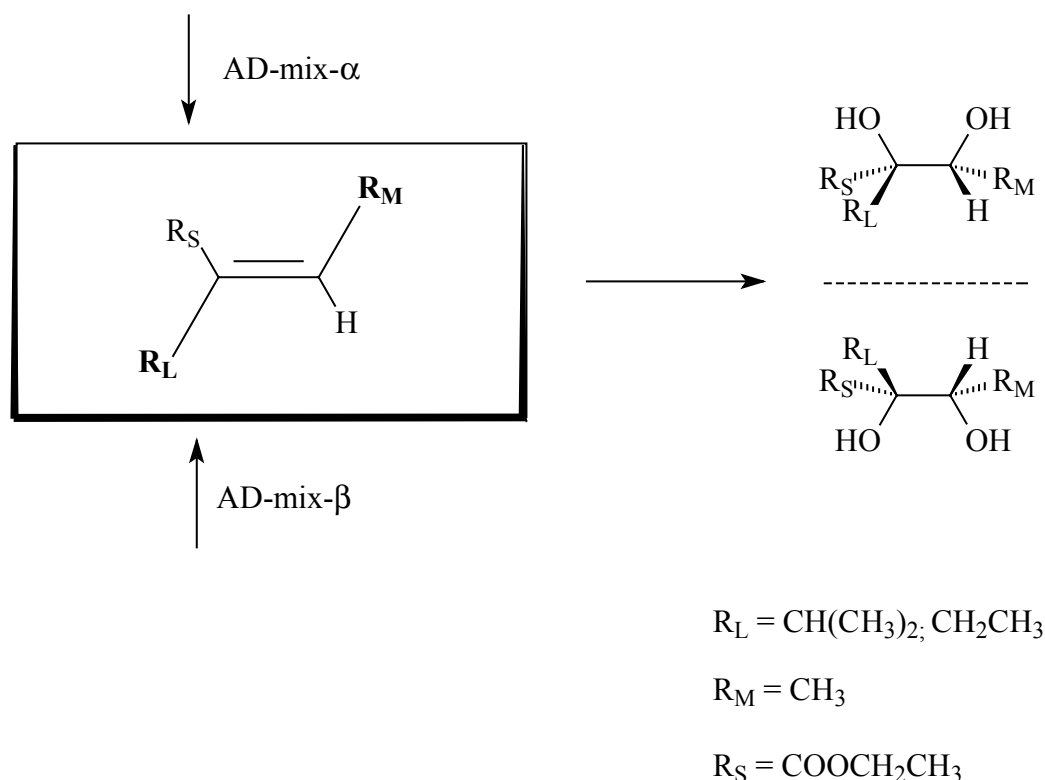
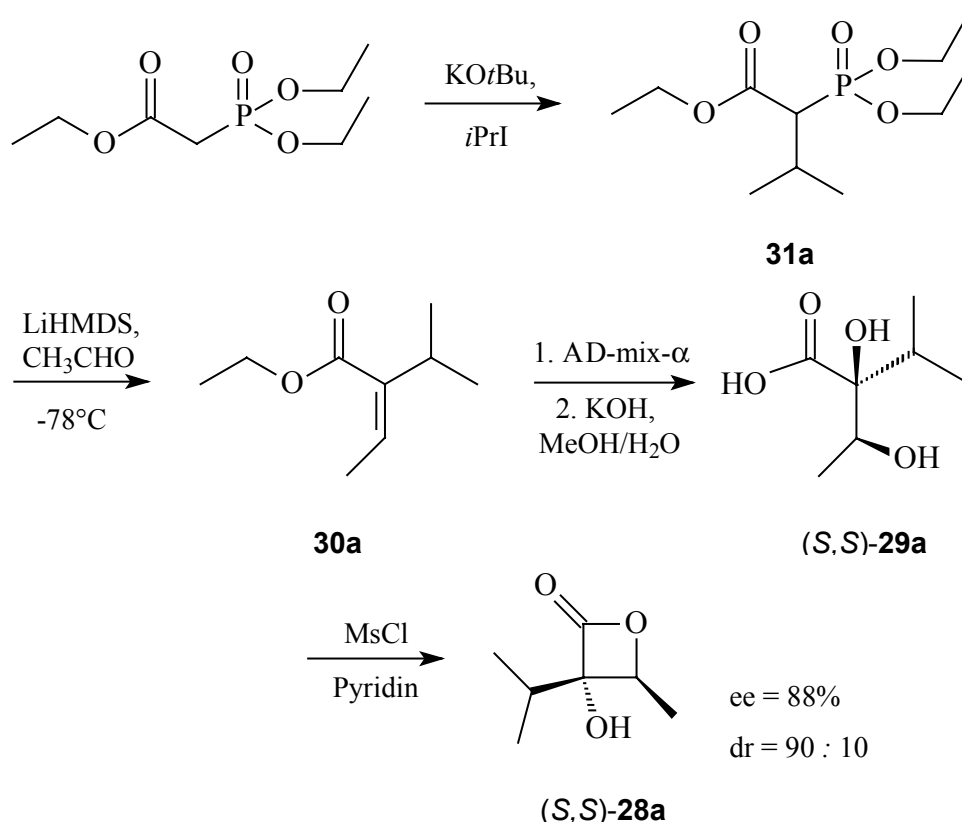


Abb. 3.3: Mnemonisches Schema nach Sharpless³⁸

Die Zuordnung der absoluten Konfiguration nach Sharpless wurde durch die gemessenen Drehwerte der Enantiomere der Viridiflorinsäure (**29a**) und einen Vergleich mit Literaturwerten unterstützt. ((*R,R*)-**28a**: gemessen: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +4.1$, H_2O ; $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.8$, H_2O ;³³ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.9$, H_2O ;³⁴ $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.8$, H_2O ³⁹) Die Säuren (*S*)-**29a** und (*R*)-**29a** wurden durch Verseifung der Viridiflorinsäureethylester mit KOH in wässrigem Methanol hergestellt. Abschließend erfolgte eine Zyklisierung von (+)- bzw. (-)-Viridiflorinsäure (**29a**) zum β -Lacton **28a** ((*S,S*)-**28a**: ee = 88%, dr = 90 : 10; (*R,R*)-**28a**: ee = 84%, dr = 90 : 10) nach einer modifizierten Variante des Adamverfahrens (Abb.3.4).⁴⁰ Die Lactonisierung verlief unter Retention der Konfiguration. Die Säurefunktion wurde mit Mesylchlorid als gemischtes Anhydrid aktiviert und somit der intramolekulare Angriff der Hydroxygruppe erleichtert.

Abb. 3.4: Synthese von Viridiflorinlacton ((*S,S*)-**28a**)

3.2.4 Synthese von Norviridiflorinlacton

Analog der Synthese von Viridiflorinlacton (**28a**) sollte die Darstellung des Norviridiflorinlactons (**28b**) durchgeführt werden. Erstaunlicherweise führte eine Übertragung der Horner-Wadsworth-Emmons-Bedingungen zur Synthese des (*Z*)-Isopropylcrotonsäureesters **30a** auf die Darstellung des Ethylcrotonsäureesters **30b** zu einem inversen Isomerenverhältnis von $E : Z = 73 : 27$. Um das Isomerenverhältnis zugunsten des (*Z*)-Crotonsäureesters **30b** zu verschieben, wurden verschiedene Varianten der Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion ausprobiert (Tab. 3.1).

Tab. 3.1: Bedingungen und (*E* : *Z*)-Selektivitäten der durchgeführten Horner-Wadsworth-Emmons Varianten (Alk = *i*Propyl bzw. Ethyl)

R'PO(OR) ₂ , R' = CH ₃ CH ₂ OCOCHAlk, R =	Bedingungen	(<i>Z</i> : <i>E</i>), 2-Isopropyl- crotonsäureethylester	(<i>Z</i> : <i>E</i>), 2-Ethyl- crotonsäureethylester
CH ₂ CH ₃	LiHMDS, -78°C, THF	88 : 12	27 : 73
CH ₂ CH ₃	NaHMDS, -78°C, THF	80 : 20	Keine Umsetzung
CH ₂ CH ₃	KHMDS, -78°C, THF	63 : 37	
CH ₂ CH ₃	NaH, 0°C, THF	36 : 64	
CH ₂ CH ₃	KHMDS, 18-Krone-6-, -78°C, THF	55 : 45	40 : 60
<i>o</i> -Tolyl ⁴¹	KHMDS, 18-Krone-6-, -78°C, THF		39 : 61
<i>o</i> -Tolyl ⁴¹	NaI, DBU, -78°C, THF		80 : 20
CH ₂ CF ₃ ⁴²	NaHMDS, 18-Krone-6-, -78°C, THF		93 : 7

Ein Wechsel der Base führte nicht zu einem befriedigenden Erfolg. Durch den Einsatz von Diarylphosphonoacetaten in Gegenwart von NaI und DBU, wie von Ando praktiziert, konnte ein vielversprechendes Isomerenverhältnis von (*E* : *Z* = 20 : 80) erzielt werden.⁴¹ Das beste Ergebnis lieferte jedoch die Gennari-Still-Variante.⁴² Die Verwendung des elektrophilen Bistrifluorethylphosphonoacetates **32** und NaHMDS bei -78°C führte zu 93% des (*Z*)-Isomers des Ethylcrotonsäureesters **30b**. Bei der Übertragung der Reaktionsbedingungen auf **30a** konnte hingegen keinerlei Selektivität detektiert werden (*E* : *Z* = 45 : 55).

2-Diethylphosphono-2-ethylbuttersäureethylester (**31b**) wurde in einer Zwei-Stufen-Reaktion in das Bistrifluorethylphosphonoacetat **32** und anschließend in einer Gennari-Still-Reaktion in den (*Z*)-Crotonsäureester **30b** überführt. Die enantioselektive Sharpless-Dihydroxylierung und die Zuordnung der Konfiguration erfolgte analog **29a** (Abb. 3.3, die Position der 2-Propylgruppe wird von dem 2-Ethylrest eingenommen.). AD-mix- α generierte (*S,S*)-Ethylidihydroxybuttersäureethylester (ee = 95%), AD-mix- β das korrespondierende (*R,R*)-Enantiomer (ee = 93%). Die Verseifung der Norviridiflorinsäureethylester musste, verglichen mit den Viridiflorinsäureethylestern, unter milderen Bedingungen (LiOH in THF/Wasser) durchgeführt werden, da die Verwendung von KOH in methanolischer Lösung

zu völliger Produktzersetzung führte. Eine anschließende Zyklisierung nach Adam⁴⁰ ergab das Norviridiflorinlacton **28b** ((*S,S*)-**28b**: ee > 95%, dr = 96 : 4; (*R,R*)-**28b**: ee = 93%, dr = 97 : 3) (Abb. 3.5).

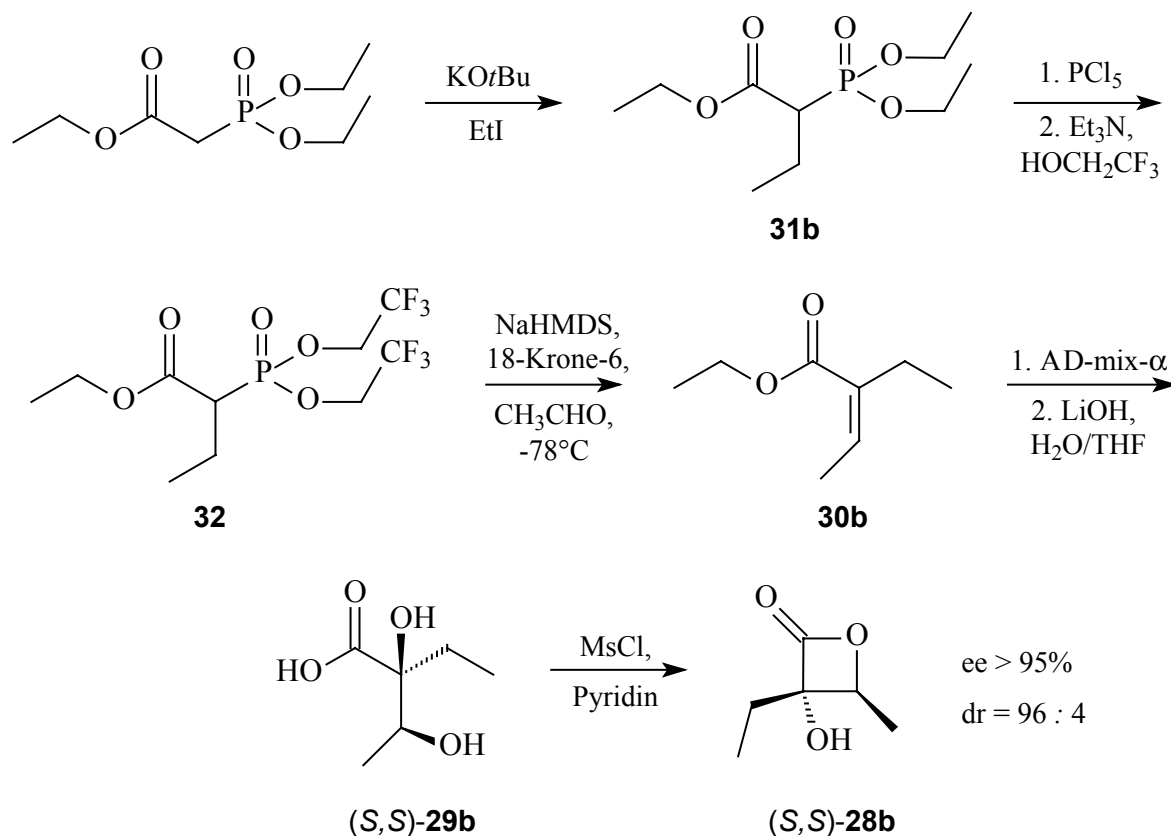


Abb. 3.5: Synthese von Norviridiflorinlacton ((*S,S*)-**28b**)

Im Gegensatz zum Viridiflorinlacton (**28a**), das als einziges Produkt der Zyklisierung gebildet wurde, führte die Lactonisierung des Norviridiflorinlactons (**28b**) zu der Bildung von Nebenprodukten. Versuche, das Rohprodukt destillativ oder säulenchromatographisch an Kieselgel oder Alox zu reinigen, schlugen fehl. Die größere Instabilität von **28b**, verglichen mit **28a**, kann auf die geringe sterische Abschirmung des gespannten Vierringes zurückgeführt werden.

3.2.5 Gaschromatographische Untersuchungen an chiraler Phase

Die Bestimmung der absoluten Konfiguration der natürlichen β -Butanolide **28** wurde mittels gaschromatographischer Untersuchungen an chiraler Cyclodextrinphase (2,6-Di-*O*-Me-3-*O*-Pe- β -cyclodextrin = DMP) durchgeführt. Der Vergleich der Retentionszeiten der getrennten synthetischen Stereoisomere und der entsprechenden Naturprodukte ermöglichte die genaue Zuordnung ihrer Konfiguration.

3.2.5.1 Chiralgaschromatographische Untersuchungen von Viridiflorinlacton

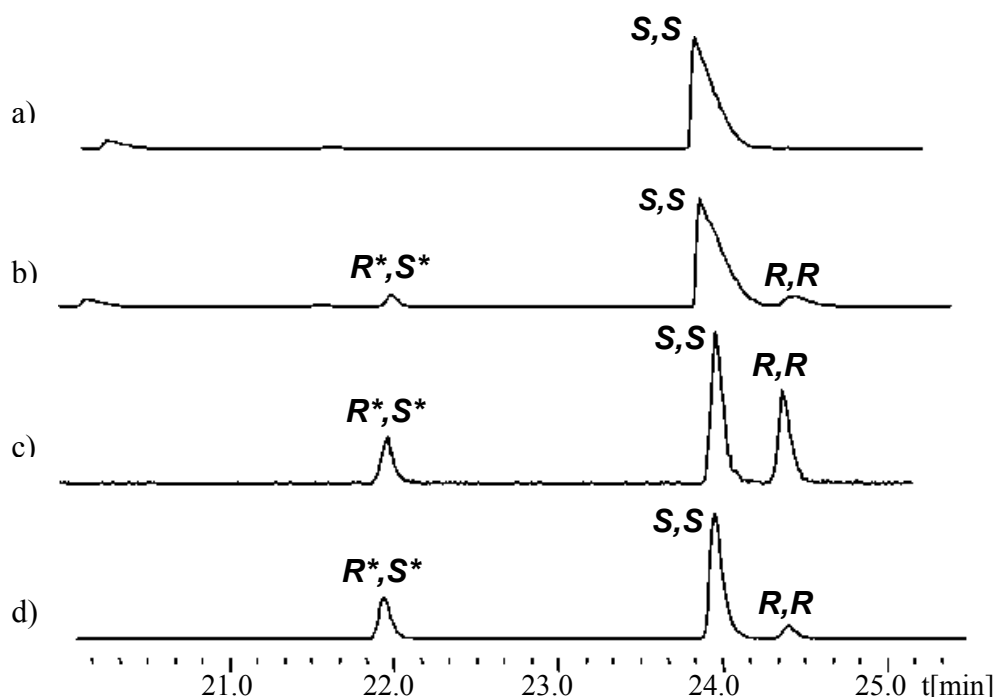


Abb. 3.6: Gaschromatographische Untersuchungen von Viridiflorinlacton (**28a**) an chiraler Cyclodextrinphase (DMP), 50°C-3°C/min-180°C

- a) Haarpinselextrakt von *I. leuconoe*
- b) Co-Injektion Haarpinselextrakt / (*R,R*)-**28a** / (*S,S*)-**28a**
- c) Co-Injektion (*R,R*)-**28a** und (*S,S*)-**28a**
- d) (*S,S*)-**28a**

Die gaschromatographischen Untersuchungen an chiraler Phase ergaben, dass das natürliche Viridiflorinlacton (**28a**) enantiomerenrein in der (*S,S*)-Konfiguration vorliegt. Die diastereomeren (*R*,S**)-Isomere konnten unter den gegebenen Bedingungen nicht getrennt werden.

3.2.5.2 Chiralgaschromatographische Untersuchungen von Norviridiflorinlacton

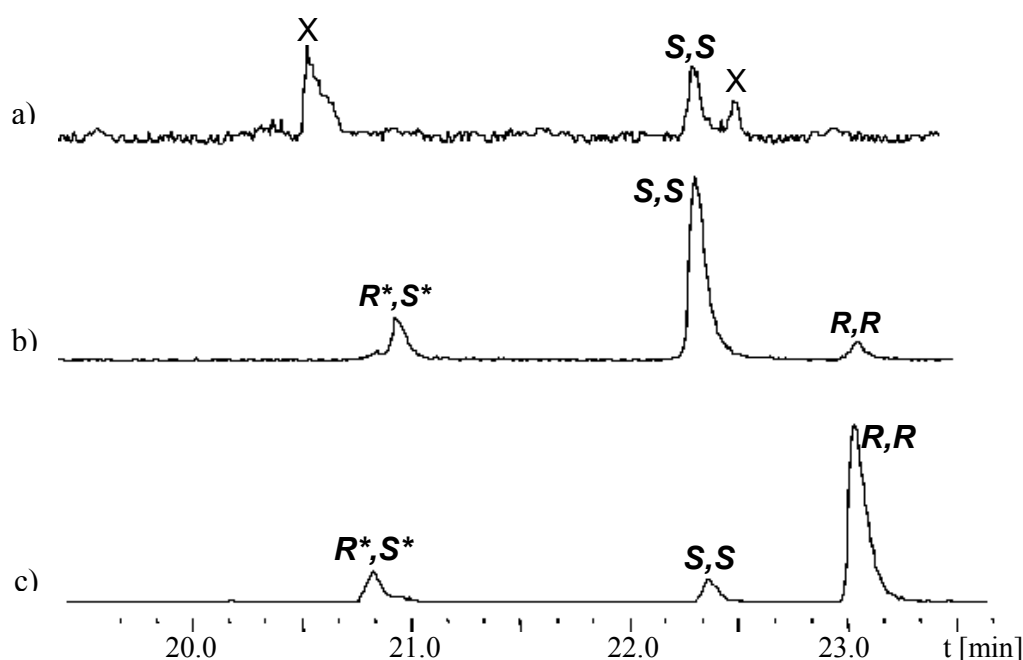


Abb. 3.7: Gaschromatographische Untersuchungen von Norviridiflorinlacton (**28b**) an chiraler Cyclodextrinphase (DMP), 50°C-3°C/min-180°C.

- a) Haarpinselextrakt von *I. leuconoe*, X: weitere Haarpinselkomponenten
- b) (*S,S*)-**28b**
- c) (*R,R*)-**28b**

Aus einem Vergleich der gaschromatographischen Untersuchungen des natürlichen Norviridiflorinlactons (**28b**) mit den synthetischen Isomeren **28b** ging die (*S,S*)-Konfiguration für den Naturstoff hervor (Abb. 3.7). Während Viridiflorinsäure (**29a**) als Necinsäure in vielen Pyrrolizidinalkaloiden vorkommt,⁴³ ist Norviridiflorinsäure **23b** derzeit nur aus Ideamin A bzw. B²⁹ und 14-Deoxyparsonsianidin bekannt.⁴⁴ Ideamin A konnte in *I. leuconoe* und seiner Wirtspflanze *Parsonsia laevigata* nachgewiesen werden. Durch einen Vergleich der gaschromatographischen Untersuchungen an chiraler Phase

(Hydrodex-6-TBDMS-2,3-di-*O*-acetyl- β -cyclodextrin = DAT) von natürlichem Norviridiflorinsäuremethylester, der durch Hydrolyse von Ideamin A und folgender Methylierung gewonnen wurde, und einer synthetischen Referenzsubstanz konnte der natürlichen Necinsäure ebenfalls die (*S,S*)-Konfiguration nachgewiesen werden. Mit großer Sicherheit kann somit davon ausgegangen werden, dass *I. leuconoe* Norviridiflorinlacton (**28b**) durch Transformation des aufgenommenen Pyrrolizidinalkaloides Ideamin A produziert.

3.3 Identifizierung und Synthese neuer Sesquiterpenmakrolide aus *Amauris niavius*

3.3.1 *Amauris niavius*

Der Schmetterling *A. niavius* (Lepidoptera, Danainae) ist im Regenwald Afrikas beheimatet. Über große Duftorgane (Haarpinsel, Flügelflecken) emittiert der männliche Falter chemische Signalstoffe, die während der Paarungszeit auf kurze Entfernung Weibchen anlocken und z.B. der durch Mimikry erschwerten artspezifischen Erkennung dienen.⁴⁵

Meinwald et al. beschäftigten sich bereits 1974 mit der Identifizierung der Haarpinselinhaltsstoffe von *A. niavius*. Neben mindestens 33 nicht klassifizierten Substanzen erkannten sie Danaidon und 3,4-Dimethoxyacetophenon als Hauptkomponenten des Extraktes.⁴⁶ Erneute Untersuchungen ergaben, dass eine Reihe von Kohlenwasserstoffen, Fettsäuren, Terpenen und Aromaten in dem Drüsenextrakt vorhanden sind (Abb. 3.8). Zusätzlich wurden zwei unbekannte Hauptkomponenten entdeckt, die im weiteren behandelt wurden.^{45, 47}

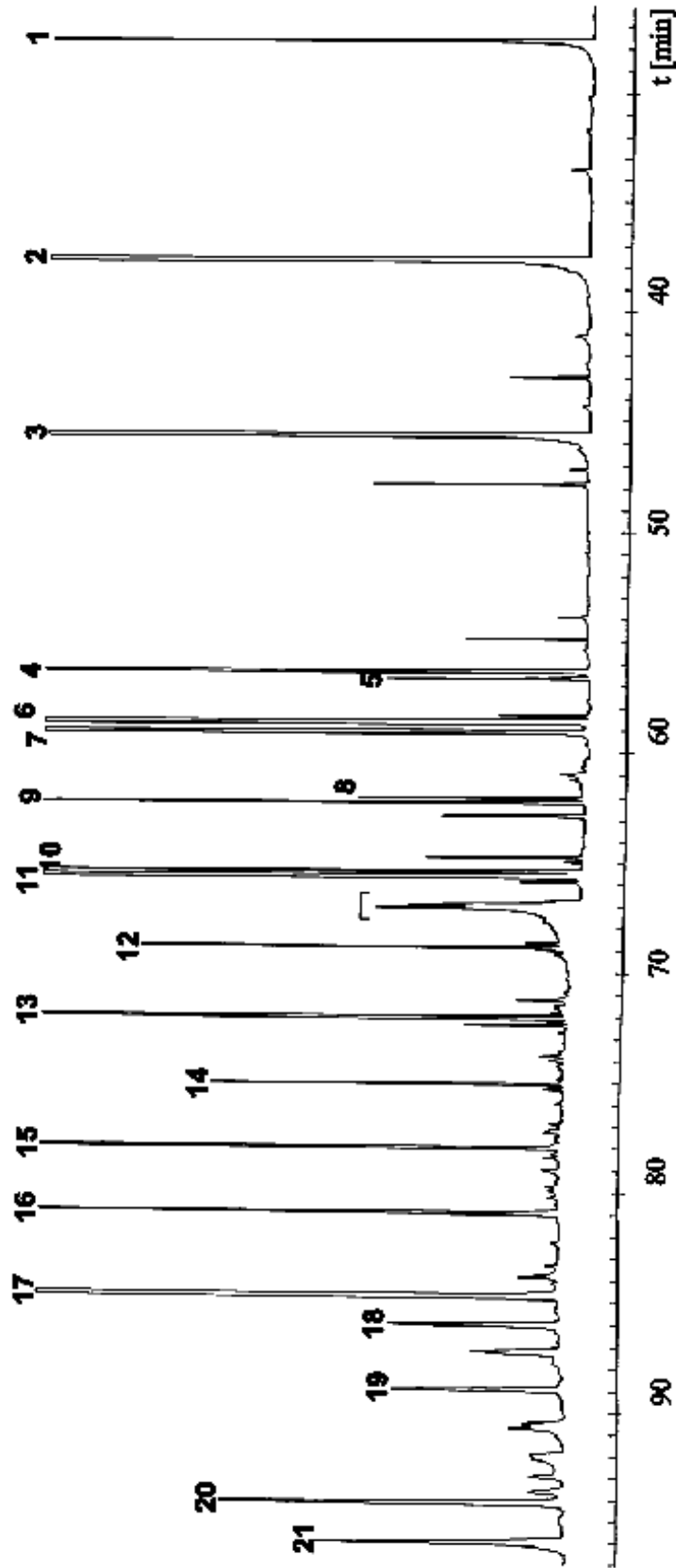


Abb. 3.8: Gaschromatogramm des Haarpinselextraktes von *A. niavius*, DB-5, 60 m, 60°C-3°C/min-290°C,

(1) Methylsalicylat, (2) Danaidon, (3) 3,4-Dimethoxyacetophenon, (4) Niaviolid, (5) 6,10,14-Trimethylpentadecan-2-on, (6) Nonadecan, (7) Epoxyniaviolid, (8) Eicosen, (9) Eicosan, (10) Heneicosen, (11) Heneicosan, (12) Docosan, (13) Tricosan, (14) Tetracosan, (15) Pentacosan, (16) Hexacosan, (17) Heptacosan, (18) 11-Methylheptacosan, (19) Octacosan, (20) Nonacosan, (21) Methylnonacosan.

3.3.2 Strukturaufklärung der makrozyklischen Sesquiterpene

Mittels hochauflösenden GC/MS-Untersuchungen konnte die molekulare Zusammensetzung der beiden unbekannten Inhaltsstoffe der Duftorgane zu $C_{15}H_{22}O_3$ und $C_{15}H_{22}O_2$ bestimmt werden. Ihre Massenspektren weisen ein charakteristisches Basision von $m/z = 82$ und ein Fragmentierungsmuster auf, das auf einen terpenoiden Ursprung deutet (Abb. 3.9).

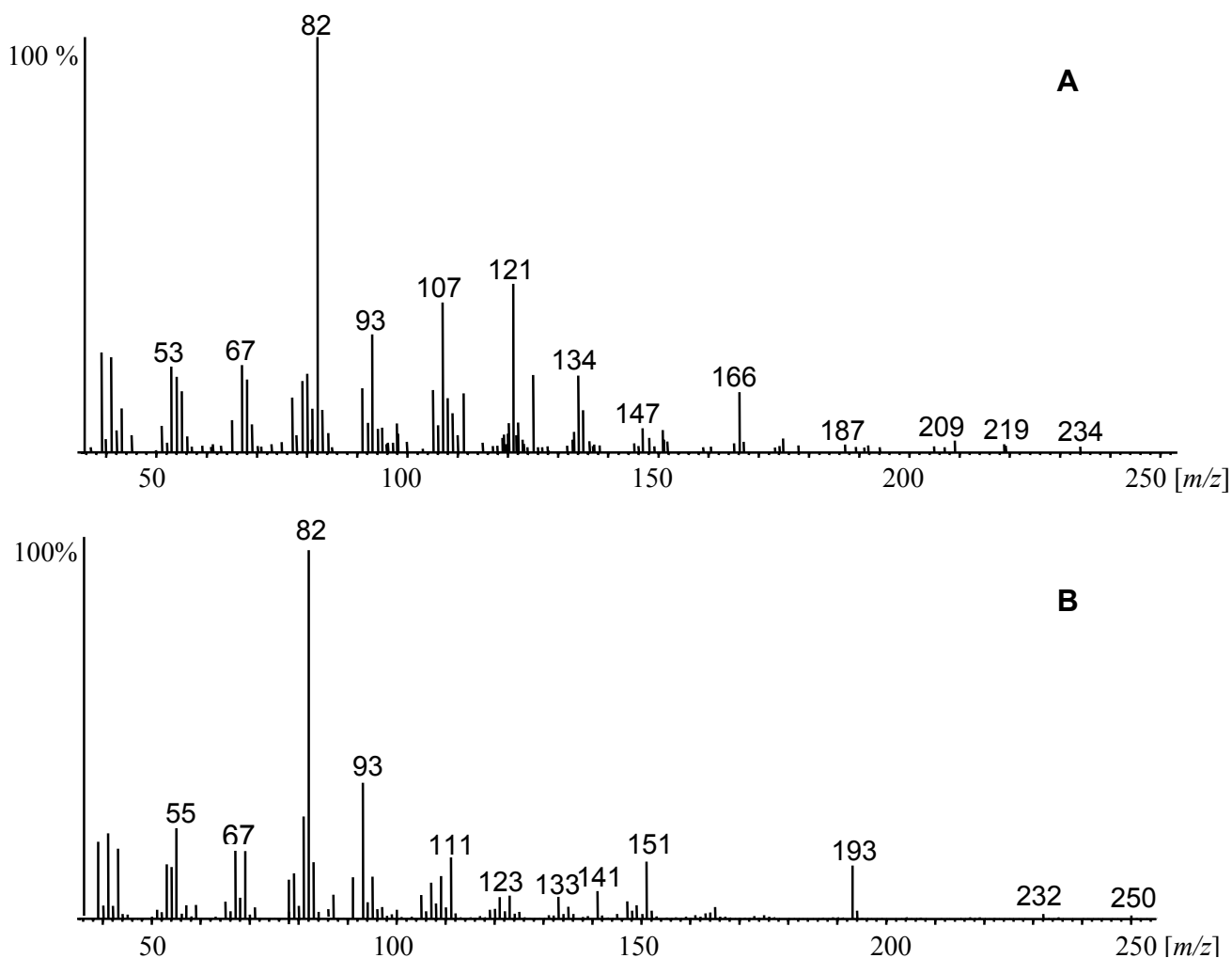


Abb. 3.9: Massenspektren der Haarpinselinhaltsstoffe A: **34** ($C_{15}H_{22}O_2$) und B: **33** ($C_{15}H_{22}O_3$)

In früheren Arbeiten war eine Probe von etwa 1 mg der höher oxidierten Substanz **33** durch präparative GC an einer Carbowaxsäule isoliert worden. Zur Bestimmung von funktionellen Gruppen wurden einige Derivatisierungen durchgeführt. Während der Hydrierung von **33** wurden zwei Äquivalente Wasserstoff unter Bildung von mindestens drei Diastereomeren addiert. Nach der Reduktion von **33** und einer anschließenden Derivatisierung mit MSTFA

konnte eine dreifache Silylierung des reduzierten Produktes detektiert werden, während die natürliche Muttersubstanz nicht mit MSTFA reagiert hatte.

Auf diesem Wissensstand wurde in dieser Arbeit neu angesetzt. Es wurde eine weitere Mikroreaktion durchgeführt, indem **33** mit TMSH umgeestert und anschließend mit MSTFA zum Trimethylsilyloxymethylester umgesetzt wurde. Diese Reaktion gab einen eindeutigen Hinweis auf eine makrolide Struktur. Basierend auf den Voruntersuchungen besitzt **33** darüber hinaus zwei trisubstituierte Doppelbindungen, mindestens ein chirales Zentrum und eine Epoxy- oder Ketofunktion.

Mittels ein- und zweidimensionalen ^1H -NMR-Experimenten der isolierten Substanz **33** konnten weitere Strukturmerkmale erkannt werden (Abb. 3.10).

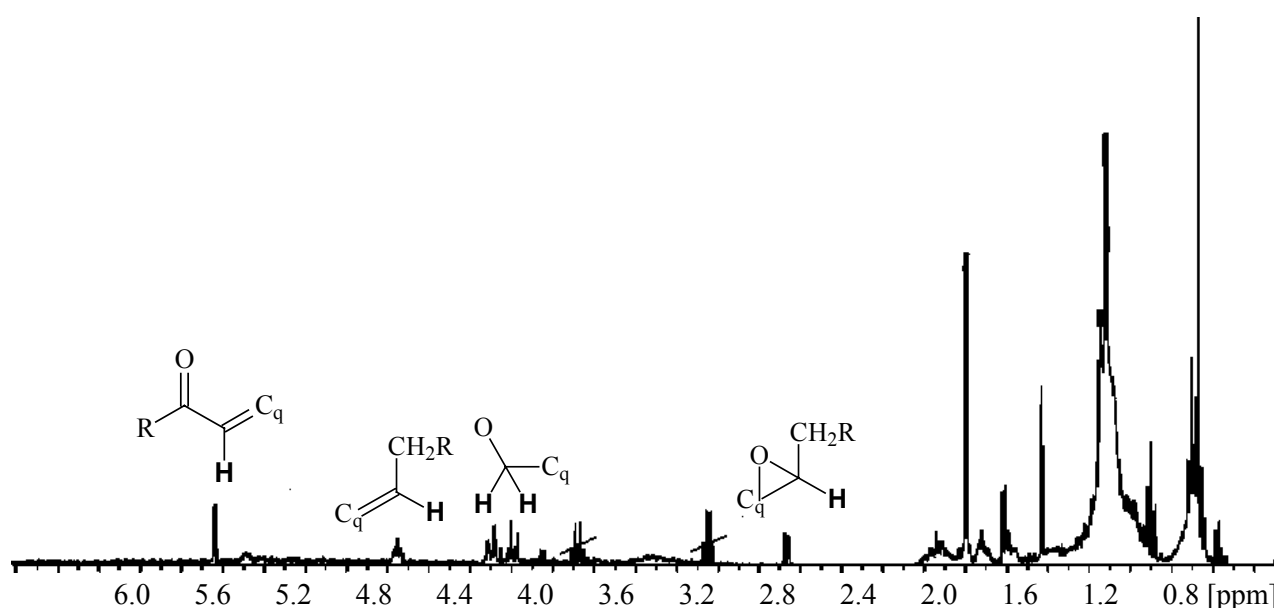


Abb. 3.10: ^1H -NMR (C_6D_6 , 400MHz) des Naturstoffes **33**

Zusammenfassend werden die markanten NMR-Signale kurz beschrieben. Jede Doppelbindung besitzt ein Proton. Der Tieffeldshift des isolierten Protons bei 5.6 ppm sprach für die α -Position des Protons in Konjugation zu einer Carbonylgruppe. Ein weiteres olefinisches Proton bei 4.8 ppm, das ein Triplett als Koppelungsmuster aufweist, musste in Nachbarschaft zu einer CH_2 -Gruppe liegen. Ein diastereotopes isoliertes Protonenpaar schien aufgrund seiner Verschiebung von 4.2 ppm zu einer Ethergruppierung zu gehören. Schließlich wurde angenommen, dass das dd bei 2.8 ppm zu einem Proton eines Epoxides gehört, das neben einer weiteren CH_2 -Gruppe angeordnet ist.

Aufgrund der Summenformeln von **33** und **34** und ihrer ähnlichen massenspektroskopischen Fragmentierungsmuster wurde angenommen, dass es sich bei **33** um die oxidierte Form von **34** handelt. Die Verbindung **34** enthält demnach keine Epoxidfunktion, dafür aber insgesamt

drei Doppelbindungen. Basierend auf den erhaltenen Informationen wurden für **33** und **34** 13-gliedrige makrozyklische Strukturen vorgeschlagen, die sich von der ω -oxidierten Farnesensäure ableiten. Die Lage der Epoxyfunktion war aufgrund des Tieffeldshifts von $\delta = 5.6$ ppm des olefinischen Protons in Konjugation zur Carbonylgruppe auf die 6,7- bzw. 10,11-Position beschränkt. Da eine Aufspaltung der diastereotopen Signale der Etherprotonen zu verzeichnen ist und sie somit in räumlicher Nähe zu einem Stereozentrum liegen müssen, wurde die Lage der Epoxyfunktion 10,11-Position angenommen. Substanz **33** wird im Folgendem als Epoxyniaviolid und **34** als Niaviolid bezeichnet (Abb. 3.11).

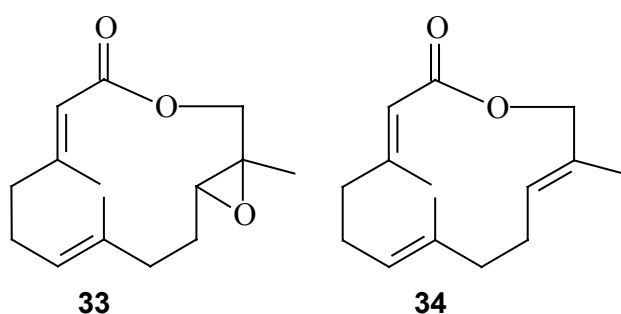


Abb. 3.11: Strukturvorschläge für Epoxyniaviolid (**33**) und Niaviolid (**34**)

Um die vorgeschlagenen Strukturen der unbekannten Haarpinselinhaltsstoffe **33** und **34** zu bestätigen und die Konfigurationen der Doppelbindungen zu ermitteln, wurde eine kombinatorische Synthese durchgeführt, die von dem Isomerengemisch des Farnesols ausging. Anschließend folgte eine selektive asymmetrische Synthese zur Bestimmung der absoluten Konfiguration des Stereozentrums des Epoxyniavilids **33**.

3.3.3 Synthese und Konfigurationsbestimmung von Niaviolid

Ein Isomerengemisch von Farnesol wurde mit PDC zu Farnesal und anschließend mit aktiviertem MnO_2 in Gegenwart von NaCN in einer Corey-Oxidation zu Farnesensäuremethylester (**35**) oxidiert. Eine allylische Oxidation von **35** mit *tert.*-Butylhydroperoxid und SeO_2 generierte (10*E*)-12-Hydroxyfarnesensäuremethylester (**36**), der anschließend zur ω -Hydroxyfarnesensäure verseift wurde. Die Zyklisierung der (10*E*)-12-Hydroxyfarnesensäure wurde unter Corey/Nicolaou-Bedingungen mit Dithiodipyridin und Triphenylphosphin in siedendem Toluol durchgeführt (Abb. 3.12).⁴⁸

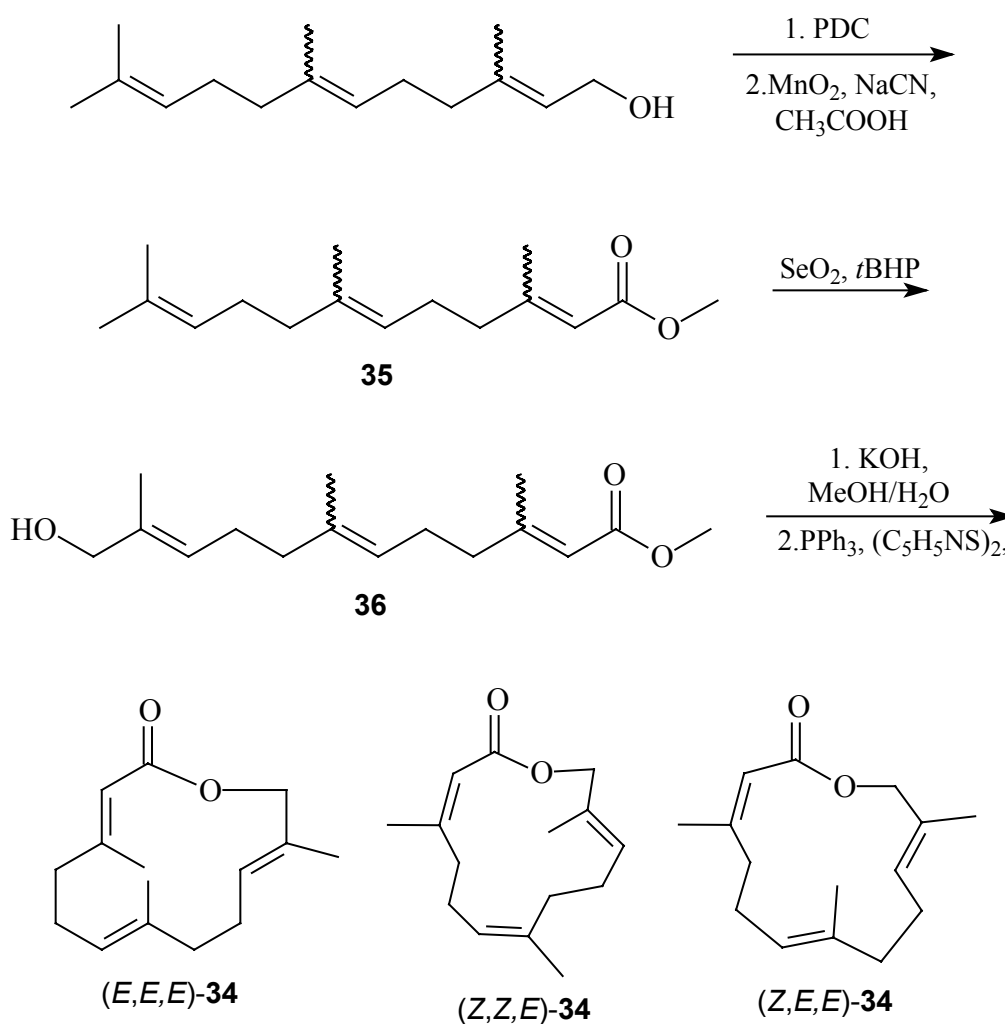


Abb. 3.12: Kombinatorische Synthese von Niaviolid (**34**)

Anhand der kombinatorischen Synthese konnten drei Hauptkomponenten **34** neben Spuren weiterer Makrolide synthetisiert und säulenchromatographisch teilweise isoliert werden. Ein Makrolid wurde als Reinsubstanz, und die beiden verbleibenden Hauptmakrolide wurden als nicht trennbares Gemisch erhalten. NOESY-Experimente der isolierten Hauptkomponent und der Mischfraktion ermöglichten die Bestimmung der Doppelbindungskonfigurationen der Makrolide. Die vorhandene Kopplung eines olefinischen Protons mit der benachbarten CH_3 -Gruppe wies auf eine (*Z*)-Konfiguration hin, während das Fehlen der Kopplung ein Indiz für eine (*E*)-Konfiguration war (Abb. 3.13).

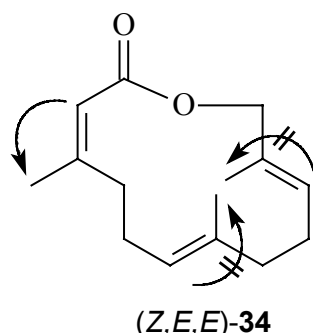


Abb. 3.13: Signifikante Kopplungen im NOESY-Experiment am Beispiel des
(2*Z*,6*E*,10*E*)-Niaviolides ((*Z,E,E*)-34)

Demnach wurden reines (*Z,E,E*)-34 und ein Gemisch aus (*Z,Z,E*)-34 und (*E,E,E*)-34 durch die kombinatorische Synthese im Verhältnis *Z,E,E* : *Z,Z,E* : *E,E,E* = 41 : 33 : 26 erhalten. Vergleiche der Massenspektren und der Retentionszeiten bei GC/MS-Untersuchungen bestätigten den Strukturvorschlag und ermöglichten die Bestimmung der (*E,E,E*)-Konfiguration des natürlichen Niaviolides.

Aufgrund bescheidener Ausbeuten (ca. 30%) bei der Zyklisierung unter Corey/Nicolaou-Bedingungen wurden alternative Zyklisierungsmethoden erprobt. Mukaiyama synthetisierte Makrolide direkt aus ω -Hydroxycarbonsäuren durch Umsetzung mit 4-(Trifluormethyl)benzoesäureanhydrid, Chlortrimethylsilan und katalytischen Mengen von Ti(IV)-Salzen in siedendem Dichlormethan.⁴⁹ Aufgrund der milderen Bedingungen verglichen mit der Corey/Nicolaou-Methode schien die Mukaiyama-Variante eine vielversprechende Zyklisierungsalternative darzustellen. Die Übertragung der Bedingungen auf die Darstellung der Niaviolide, ausgehend von dem Isomerengemisches der ω -Hydroxyfarnesensäure, konnte jedoch die Ausbeute nicht verbessern (12%) und verlagerte das Isomerenverhältnis der Niaviolide zu Ungunsten von (*E,E,E*)-34 (*Z,E,E* : *Z,Z,E* : *E,E,E* = 62 : 27 : 11).

Eine weitere Möglichkeit wurde von Kitagawa und Mitarbeitern vorgestellt.⁵⁰ Sie synthetisierten ebenfalls Makrolide, die sich vom Farnesolgerüst ableiteten, jedoch mit der Carbonylfunktion in C₁₂-Position, bezogen auf das System des Niaviolides. Die Umsetzung erfolgte direkt aus dem entsprechendem Methylester mit NaH in siedendem Toluol. Wiederum ergab die Übertragung der Bedingungen auf die Synthese der Niaviolide keine Verbesserung der Ausbeute (8%) oder des Isomerenverhältnisses zu Gunsten des (*E,E,E*)-Isomers (*E,E,E*)-34 (*Z,E,E* : *Z,Z,E* : *E,E,E* = 15 : 62 : 23).

Neben den synthetischen Experimenten wurden theoretische Berechnungen der Bildungsenthalpien für die Konfigurationsisomere des Niaviolides (**34**) durchgeführt (Tab. 3.2, Abb. 3.14). Die Bildungsenthalpien der Isomere (**34**) wurden mit zwei unterschiedlichen Methoden (AM1 = Austin Model 1,⁵¹ PM3 = Parameter Model 3⁵²) berechnet. Anhand der theoretischen Kalkulationen konnte gezeigt werden, dass (*E,E,E*)-**34** im Vergleich mit den weiteren Isomeren, trotz der rigiden all-*trans*-Konfiguration, eine widererwartend günstig energetische Position einnimmt.

Tab. 3.2: Berechnete Bildungsenthalpien der Konfigurationsisomere des Niaviolides (**34**)

	<i>Z,E,E</i>	<i>Z,Z,Z</i>	<i>Z,E,Z</i>	<i>Z,Z,E</i>	<i>E,E,E</i>	<i>E,Z,E</i>	<i>E,E,Z</i>	<i>E,Z,Z</i>
	1	2	3	4	5	6	7	8
AM1 [kcal/mol]	-75.1	-77.0	-76.5	-75.9	-74.7	-74.1	-72.5	-72.6
PM3 [kcal/mol]	-75.7	-75.0	-75.6	-72.1	-72.5	-72.7	-69.1	-69.4

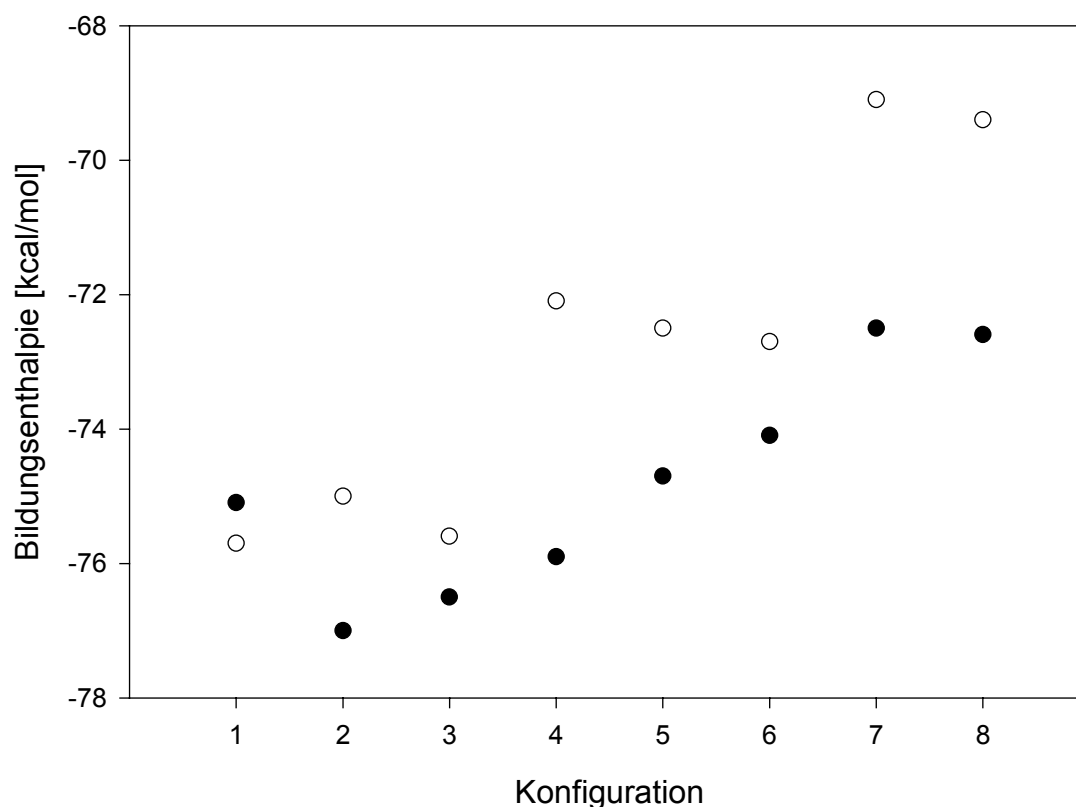


Abb. 3.14: Graphische Darstellung der Bildungsenthalpien der Konfigurationsisomere des Niaviolides (**34**), ● = AM1, ○ = PM3, Nummerierung bezüglich Tab. 3.2.

Die dreidimensionale Darstellung der berechneten Werte für (E,E,E) -**34** mit Spartan 5.1.3. verdeutlicht den günstigen Messwert der Bildungsenthalpie (Abb. 3.15). Die drei *trans*-Doppelbindungen sind so zueinander angeordnet, dass die Methylgruppen an C-3 und C-7 nahezu im 90° Winkel zur Ringebene stehen und die Methylgruppe an C-11 sich in der Ringebene befindet. Auf diese Weise können die Methylgruppen ohne gegenseitige Behinderung einen größtmöglichen Abstand zueinander einnehmen.

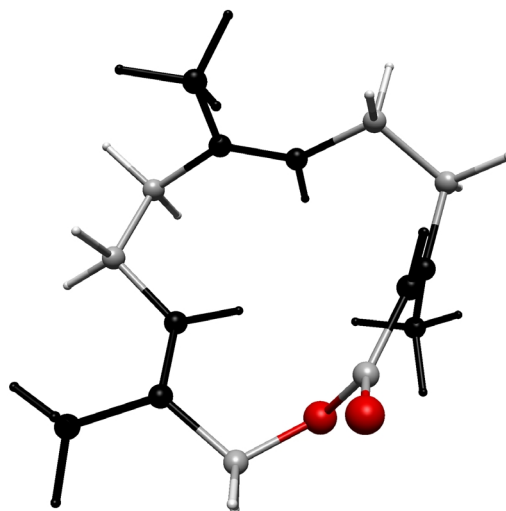


Abb. 3.15: Dreidimensionale Darstellung des berechneten (E,E,E) -Niaviolids ((E,E,E) -**34**)

Um (E,E,E) -Niaviolid ((E,E,E) -**34**) als Reinsubstanz zu erhalten, wurde die Synthese erneut analog der kombinatorischen Variante mit der Zyklisierung nach Corey/Nicolaou durchgeführt.⁴⁸ Anstelle des Isomerengemisches des Farnesols wurde das kommerziell erhältliche (E,E) -Farnesol verwendet.

3.3.4 Synthese von Epoxyniaviolid

Da die Lage der Epoxyfunktion des Epoxyniaviolides (**33**) durch die erhaltenen NMR-Daten nicht definitiv prognostizierbar war, ist neben **33** auch eine Struktur denkbar, die die Epoxyfunktion in 6-Position aufweist. Ein Hinweis auf die 10,11-Position des Epoxidsauerstoffes bietet ein Vergleich der NMR-Daten des synthetischen (E,E,E) -**34** und des Naturstoffes **33**. Der Hochfeldshift und die Veränderung des Kopplungsmusters der Etherprotonen von einem Dublett bei 4.46 ppm im Niaviolid ((E,E,E) -**34**) zu einem

diastereotopen Elektronenpaar bei 4.18 ppm bzw. 4.29 ppm im Naturstoff **33** unterstützte den Strukturvorschlag. Wie bereits erwähnt, ist eine derartige Aufspaltung für ein 6,7-Epoxid nicht zu erwarten. Zur Strukturbestätigung von **33** wurde (*E,E,E*)-**34** mit *m*CPBA oxidiert und die GC/MS-Daten des Produkts mit der unbekannten Substanz **33** verglichen (Abb. 3.16).

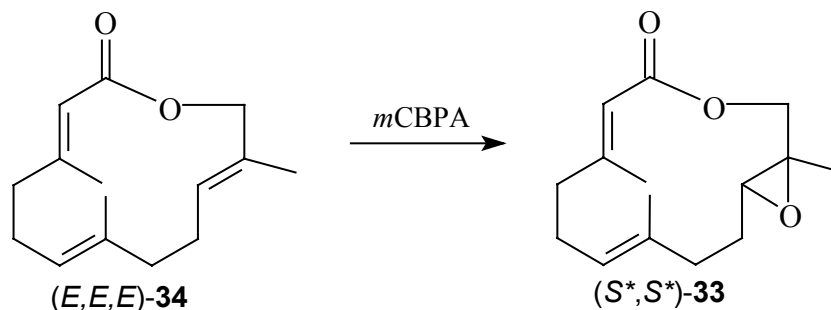


Abb. 3.16: Synthese von Epoxyniaviolid ((*S*^{*},*S*^{*})-**33**)

Der unbekannte Haarpinselinhaltsstoff konnte als (2*E*,6*E*,10*S*^{*},11*S*^{*})-Epoxyniaviolid ((*S*^{*},*S*^{*})-**33**) identifiziert werden.

3.3.5 Enantioselektive Synthese von optisch aktivem Epoxyniaviolid

Für die Bestimmung der absoluten Konfiguration des natürlichen Epoxyniavolides (**33**) wurde eine enantioselektive Synthese mit nachfolgenden gaschromatographischen Untersuchungen der Referenzenantiomere **33** und des Naturstoffes **33** an einer chiraler Phase durchgeführt.

Als Schlüsselschritt der asymmetrischen Synthese wurde die Sharpless-Epoxidierung verwendet. Der bereits synthetisierte ω -Hydroxyfarnesensäuremethylester (**36**) wurde in Gegenwart von (L)-(+)-Diisopropyltartrat, $\text{Ti}(\text{OiPr})_4$ und zermörsertem aktiviertem Molsieb mit *tert.*-Butylhydroperoxid zum (*S,S*)-Oxiran *S,S*-**37** oxidiert.⁵³ Die anschließende Verseifung des Esters (*S,S*)-**37** und Zyklisierung der Säure (*S,S*)-**38** unter Corey/Nicolaou-Bedingungen ergab das (*S,S*)-Makrolid (*S,S*)-**33** mit einem Enantiomerenüberschuss von 91%. Analog wurde das (*R,R*)-Enantiomer (*R,R*)-**33** (ee = 88%) erhalten, jedoch wurde anstelle des (L)-Tartrats das (D)-(-)-Diisopropyltartrat eingesetzt (Abb. 3.17).

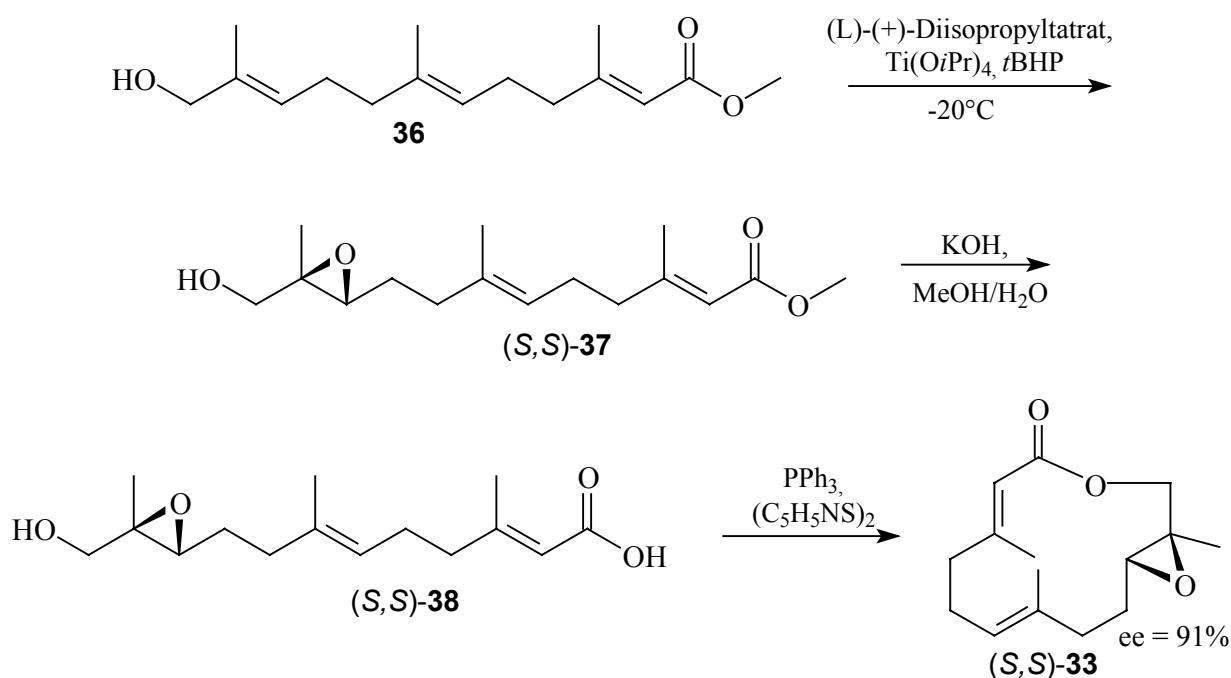


Abb. 3.17: Enantioselective Synthese von (2*E*,6*E*,10*S*,11*S*)-Epoxyniaviolid ((*S,S*)-**33**)

3.3.6 Chirale gaschromatographische Untersuchungen von Epoxyniaviolid

Die synthetischen Epoxyniaviolide **33** und der Naturstoff wurden gaschromatographisch an einer chiralen Cyclodextrin-Phase (Hydrodex, 50 m = Hydrodex50) untersucht (Abb. 3.18). Die absolute Konfiguration des enantiomerenreinen Naturstoffes konnte als (*S,S*) bestimmt werden. Niaviolid **34** und Epoxyniaviolid **33** konnten in den Flückelflecken und den Haarpinseln von *A. niavius* gleichermaßen nachgewiesen werden. Eine physiologische Funktion der Verbindungen ist derzeit unbekannt, obgleich eine Signalfunktion der singulären Verbindungen möglich ist. Ω -zyklische Lactone aus Sesquiterpenen sind als Naturstoffe in der Literatur bislang nicht beschrieben worden.

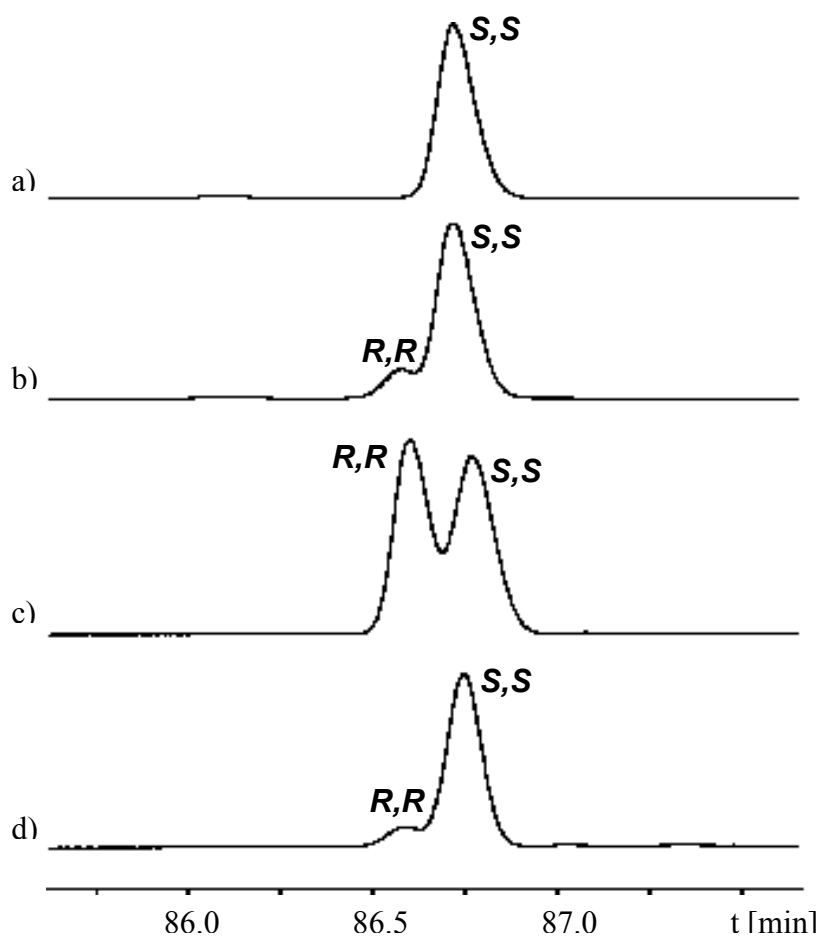


Abb. 3.18: Gaschromatographische Untersuchungen von Epoxyniaviolid (**33**) an chiraler Phase (Hydrodex50), 125°C isotherm

- a) Isolierter Naturstoff **33** aus *A. niavius*
- b) Co-Injektion des Naturstoffes **33** / racemisches **33**
- c) Racemisches **33**
- d) (*S,S*)-**33**

3.4 Identifizierung, Synthese und Bestimmung der absoluten Konfiguration von Sauerstoffverbindungen aus *Heliconius*-Arten

3.4.1 Heliconiinae

Zu einer der wichtigsten Unterfamilien der Nymphalidae (Fleckenfalter) gehören die Heliconiinae. Sie sind Tagfalter, die ausschließlich in Südamerika anzutreffen sind und mehrere hundert Arten umfassen. Sowohl die männlichen als auch die weiblichen Heliconiinae besitzen Duftorgane. Bei einigen Arten konnten zusätzliche Androconien auf den Flügeln der Falter entdeckt werden, über deren Funktion jedoch noch nichts bekannt ist. Die Duftdrüseninhaltsstoffe von *Heliconius*-Spezies wurden bereits untersucht.^{54, 55} Sie bestehen größtenteils aus artspezifischen Gemischen von Fettsäureestern, die aus C₁₆- und C₁₈-Fettsäuren und einem kurzkettigen Alkohol zusammengesetzt sind. Darüber hinaus wurden eine Reihe von Kohlenwasserstoffen, Carbonsäuren, Steroiden und Tetrahydrofuranen identifiziert.²⁵

3.4.2 Identifizierung und Synthese von C₁₈-Makroliden aus *Heliconius cydno*

Untersuchungen ergaben, dass die Duftdrüsen des Weibchens von *H. cydno* (Lepidoptera; Nymphalidae) die gleichen Substanzen wie die des Männchens aufweisen, jedoch in einer geringeren Konzentration. Ebenso wie bei *H. melpomene* scheint der männliche Falter dem Weibchen während der Kopulation seinen Duft zu übertragen. Diese Markierung soll laut Gilbert den Weibchen eine ungestörte Eiablage gewährleisten, indem der Duft des Männchens weitere Rivalen abhält.²⁵

Der Duftdrüsenextrakt von *H. cydno* ist geprägt von Fettsäureestern und einer Vielzahl von Makroliden, die den Hauptbestandteil des Extraktes ausmachen (Abb. 3.19). Es dominieren C₁₆- und vor allem C₁₈-Makrolide, von denen angenommen wurde, dass sie sich von allgemein verbreiteten Fettsäuren ableiten.

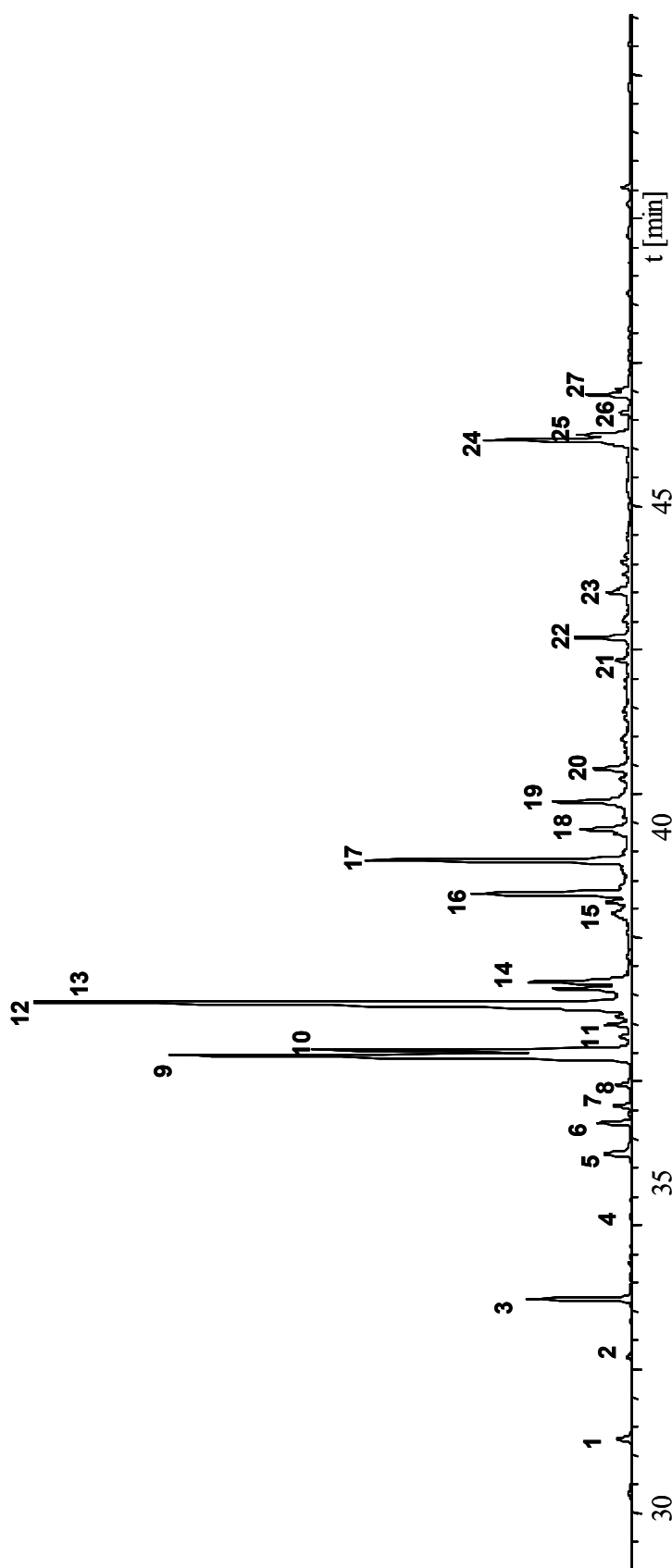


Abb. 3.19 Totalionenstromchromatogramm eines Haarpinselextraktes von *Heliconius cydno*.

25 m, BPX-5, 50°C- 5min - 5°C/min - 320°C.

(1) Hexenyldecanoat, (2,3) Hexadecenolide, (4) Methylhexadecanoat, (5) Octadecanolid, Octadecanolid, (6) Ethylhexadecanoat, (7) Octadecenolide, (8) Propylhexadecanoat, (9) Octadec-9-en-11-olid, (10) Octadec-9-en-13-olid, (11) Recinollacton, (12) (9Z,11E,15Z)-Octadecatrien-13-olid, (13) Coriolid, (14) Octadecadienolide, (15) Ethylloctadecadienoat, (16) Ethylloctadecenoat, (17) Propylloctadecenoat, (18) Propylloctadecanoat, (19,20) Propylloctadecadienoate, (21) Hexylhexadecenoat, (22) Hexylhexadecanoat, (23) Pentylloctadecenoat, (24) Hexylloctadecenoat, (25) Hexylloctadecatrienoat, (26) Hexylloctadecanoat, (27) Tetracosenolide.

Im Folgendem wurden die Strukturen der vier Hauptkomponenten des Duftdrüsenextraktes aufgeklärt und ihre absolute Konfiguration bestimmt.

3.4.3 Strukturaufklärung

Anhand der Massenspektren der vier Hauptdrüseninhaltsstoffe wurden verzweigte makrolide Strukturen angenommen. Dabei handelte es sich um ein Octadecatrienolid **39a**, ein Octadecadienolid **39b** und zwei Octadecenolide **46** und **54**. Octadecadienolid **39b** wurde bereits von Miyakado im Drüsenextrakt der Tochterspezies *H. pachinus* als (9*Z*,11*E*)-Octadeca-9,11-dien-13-olid (Coriolid) (**39b**) identifiziert, einem Makrolid, das sich von der weit verbreiteten Linolsäure ableitet.⁵⁴

Es wurde angenommen, dass **39a** einem Makrolid aus der intern oxidierten Linolensäure an C₁₃-Position entspricht. Ein Indiz dafür war das Basision $m/z = 207$ im Massenspektrum, das durch Allylsplaltung und gleichzeitige α -Spaltung der Seitenkette bevorzugt gebildet wurde (Abb. 3.20).

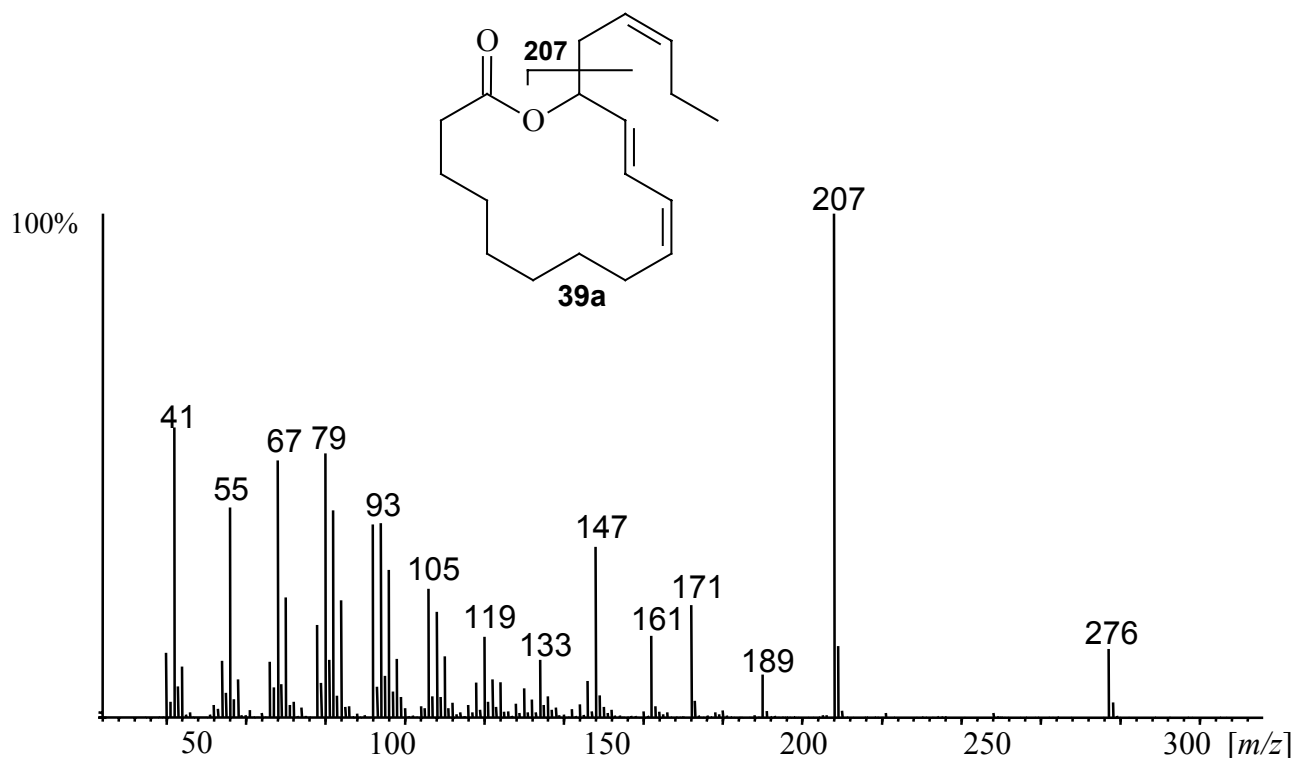


Abb. 3.20: Massenspektrum und charakteristische Fragmentierung von Octadeca-9,11,15-trien-13-olid (**39a**)

Um die Ringgröße der Octadecenolide **46** und **54** zu bestimmen, wurde der Drüsenextrakt hydriert. Hauptprodukt der Hydrierung war Octadecan-13-olid (**40**) neben geringen Mengen von Octadecan-11-olid (**41**) und Spuren von Octadecan-12-olid. Die Lage der Verzweigung der Makrolide wurde durch charakteristische Ionen im Massenspektrum bestimmt, die durch die Abspaltung der Seitenkette vom Makrozyklus bzw. Abspaltung der Seitenkette und HCO entstanden (Abb. 3.21).⁵⁶

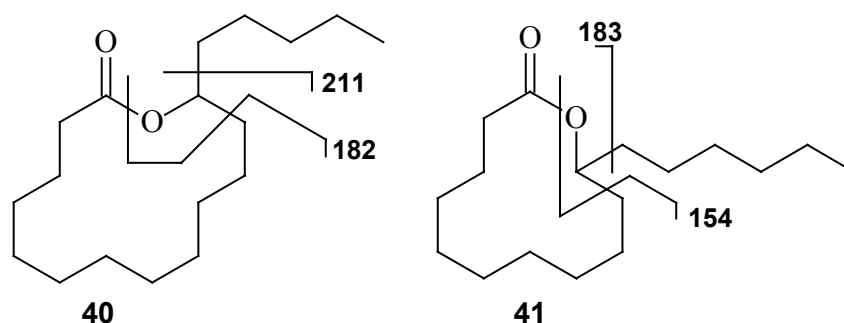


Abb. 3.21: Charakteristische Fragmentierungen von Octadecan-13-olid (**40**) und Octadecan-11-olid (**41**)

Eine stereospezifische *trans*-Addition von DMDS an die Octadecenolide **46** und **54** ermöglichte die Lokalisierung der Doppelbindungen der Alkenolide. Durch McLafferty-Umlagerung und Bindungsbruch der C-C-Bindung zwischen den beiden Thiomethylgruppen wurden zwei Hauptfragmente erhalten, die sich durch Verlust der Thiomethylgruppierungen und Wasser bzw. durch Wasserstoffübertragung zu charakteristischen Basisionen stabilisierten. Bei beiden Makrozyklen lag die Doppelbindung in 9-Position. Für das DMDS-Addukt des Octadec-9-en-13-olids DMDS-**46** wurde in GC/MS-Messungen ein Diastereomerenpaar mit einem Basision von $m/z = 173$ erhalten. Die weiteren Abspaltungen der HSMe-Gruppen und des Wassers waren nur untergeordnet sichtbar (Abb. 3.22). Die diastereomeren DMDS-Addukte des Octadec-9-en-11-olids (DMDS-**54**) waren hingegen unter den gegebenen GC-Bedingungen nicht trennbar und fragmentierten bevorzugt zu den Basisionen $m/z = 122$ und $m/z = 136$ (Abb. 3.23).

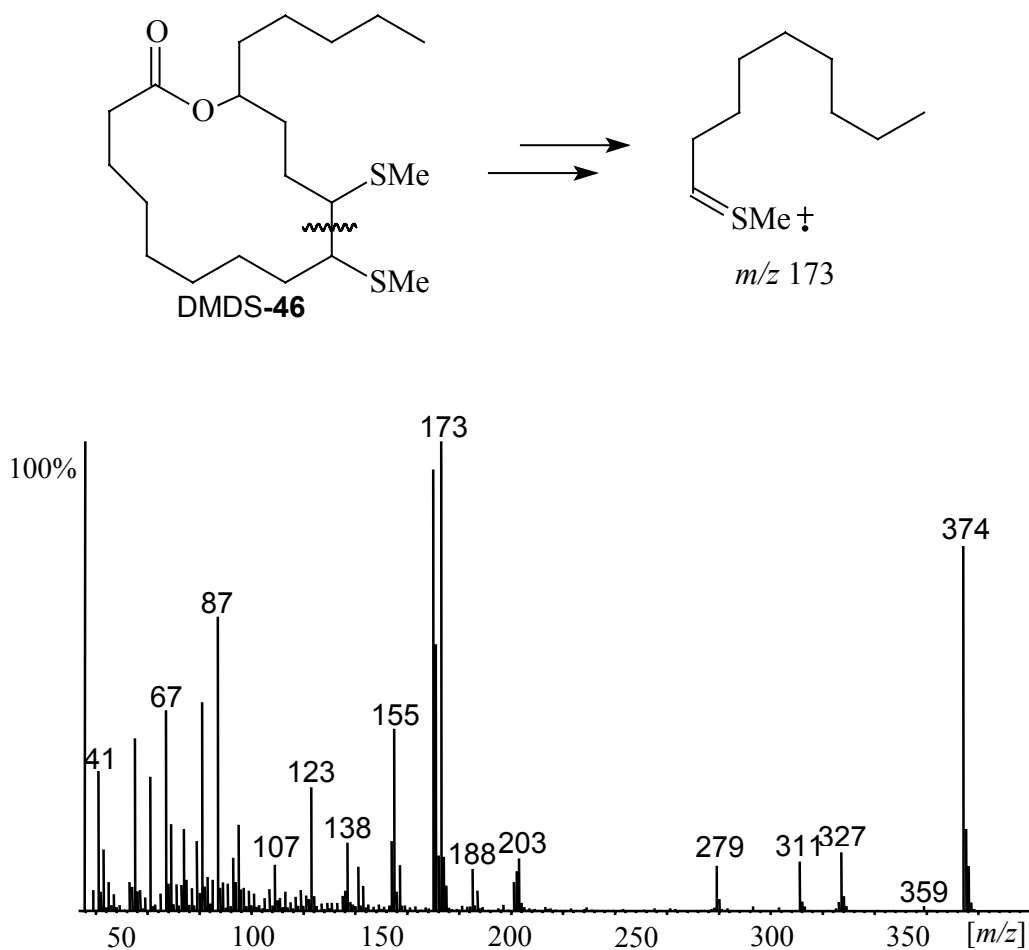


Abb. 3.22: Massenspektrum und charakteristische Fragmentierung von DMDS-46

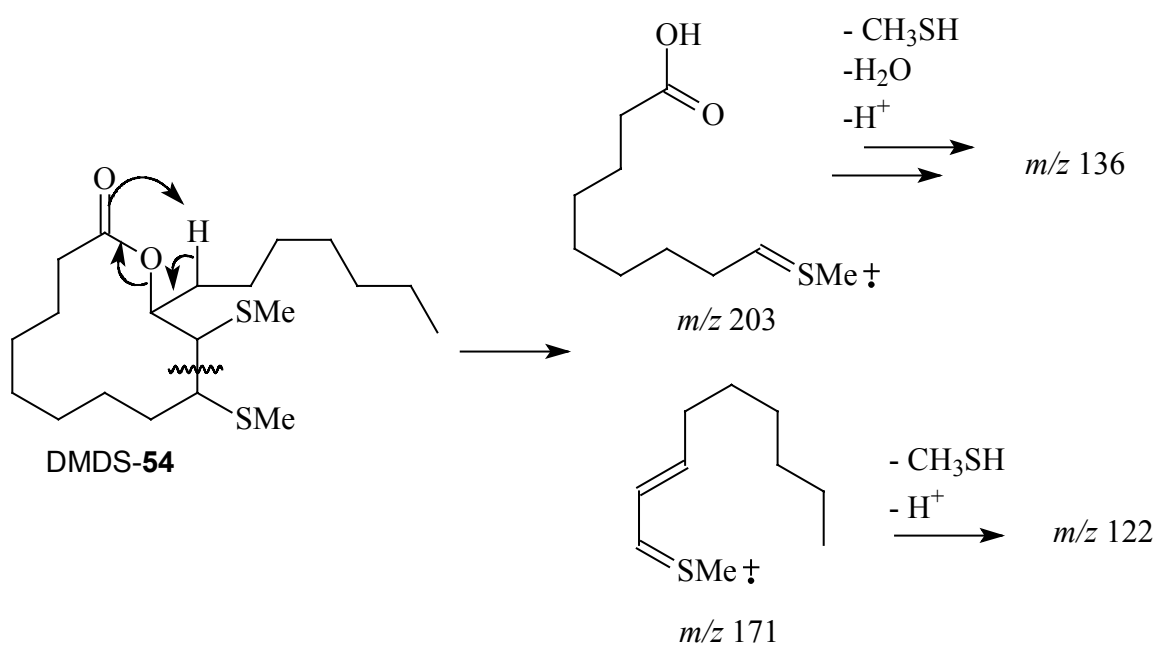
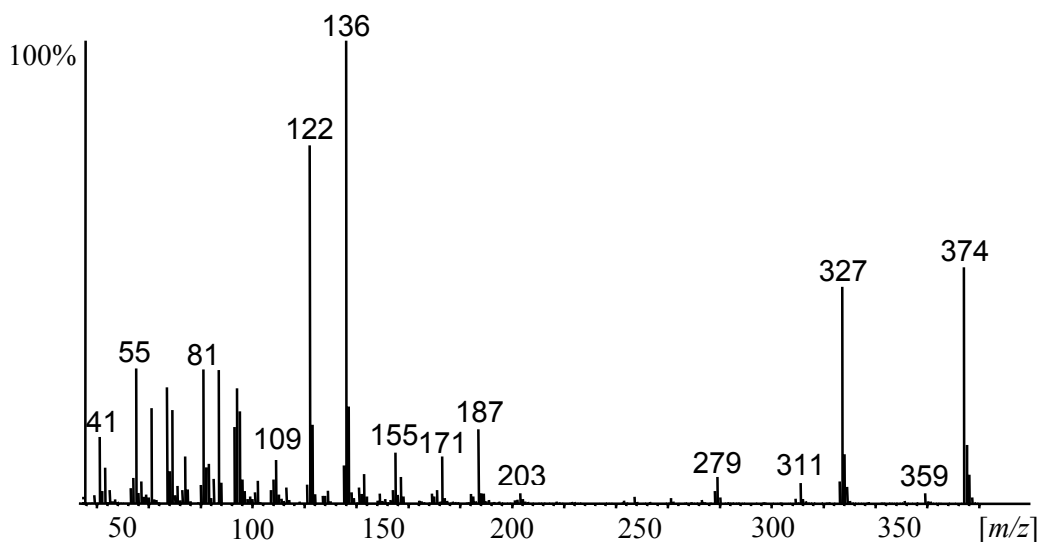


Abb. 3.23: Massenspektrum und charakteristische Fragmentierungen von DMDS-54



Fortsetzung **Abb. 3.23**: Massenspektrum und charakteristische Fragmentierungen von DMDS-54

3.4.4 Synthese von Octadeca-9,11,15-trien-13-olid und Coriolid

Zur Strukturbestätigung des Octadeca-9,11,15-trien-13-olides (**39a**) und zur Bestimmung seiner absoluten Konfiguration wurde eine kurze Synthesesequenz, ausgehend von Linolensäure, durchgeführt. Darüber hinaus wurde für die Bestimmung der absoluten Konfiguration des Coriolids (**39b**) in *H. cydno* **39b** analog **39a** synthetisiert.

Sowohl das Trienolid **39a** als auch Coriolid (**39b**) waren bereits in der Literatur bekannt. (*S*)-Coriolid (**39b**) wurde von Legoy et al. aus (+)-(9*Z*,11*E*)-Octadeca-9,11-diensäure in einer enzymatischen Zyklisierungsreaktion mittels immobilisierter Lipase, isoliert aus *Candida antarctica*, hergestellt.⁵⁷ Darüber hinaus dienten (*R*)- bzw. (*S*)-Coriolid (**39b**) als Vorstufe der Synthese von (11*E*)-10-Oxo-octadec-11-en-13-olid, einem Makrolid, das zytotoxische Aktivität gegen Leukämiezellen von Mäusen aufweist.⁵⁸ Coriolid ((*S*)-**39b**) wurde durch eine enzymatische Oxidation von Linolsäure mit Sojabohnenlipoxygenase und nachfolgender Lactonisierung gewonnen. Nach der gleichen Methode synthetisierte Matsumoto das Trienolid **39a**, ausgehend von Linolensäure.⁵⁹ Neben Coriolid (**39b**) wurde Lactariolid, das (*E,E*)-Stereoisomer des Coriolides (**39b**), aus dem Fruchtkörper des Pilzes *Lactarius subvellereus* (Russulaceae) isoliert.⁶⁰

Angelehnt an die Literatur, stellte die enzymatische Oxidation von Linolensäure bzw. Linolsäure in C₁₃-Position mittels Sojabohnenlipoxygenase die Schlüsselreaktion der Makrolidsynthesen dar. Nach reduktiver Aufarbeitung wurde enantioselektiv (+)-(13*S*)-Hydroxysäure (*S*)-**42a** bzw. (*S*)-**42b** generiert. (*S*)-**42a** wurde unter Corey/Nicolaou-Bedingungen zum (9*Z*,11*E*,13*S*,15*Z*)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid ((*S*)-**39a**, ee = 96%) und (*S*)-**42b** zum (*S*)-Coriolid ((*S*)-**39b**, ee = 97%) zyklisiert (Abb. 3.24).

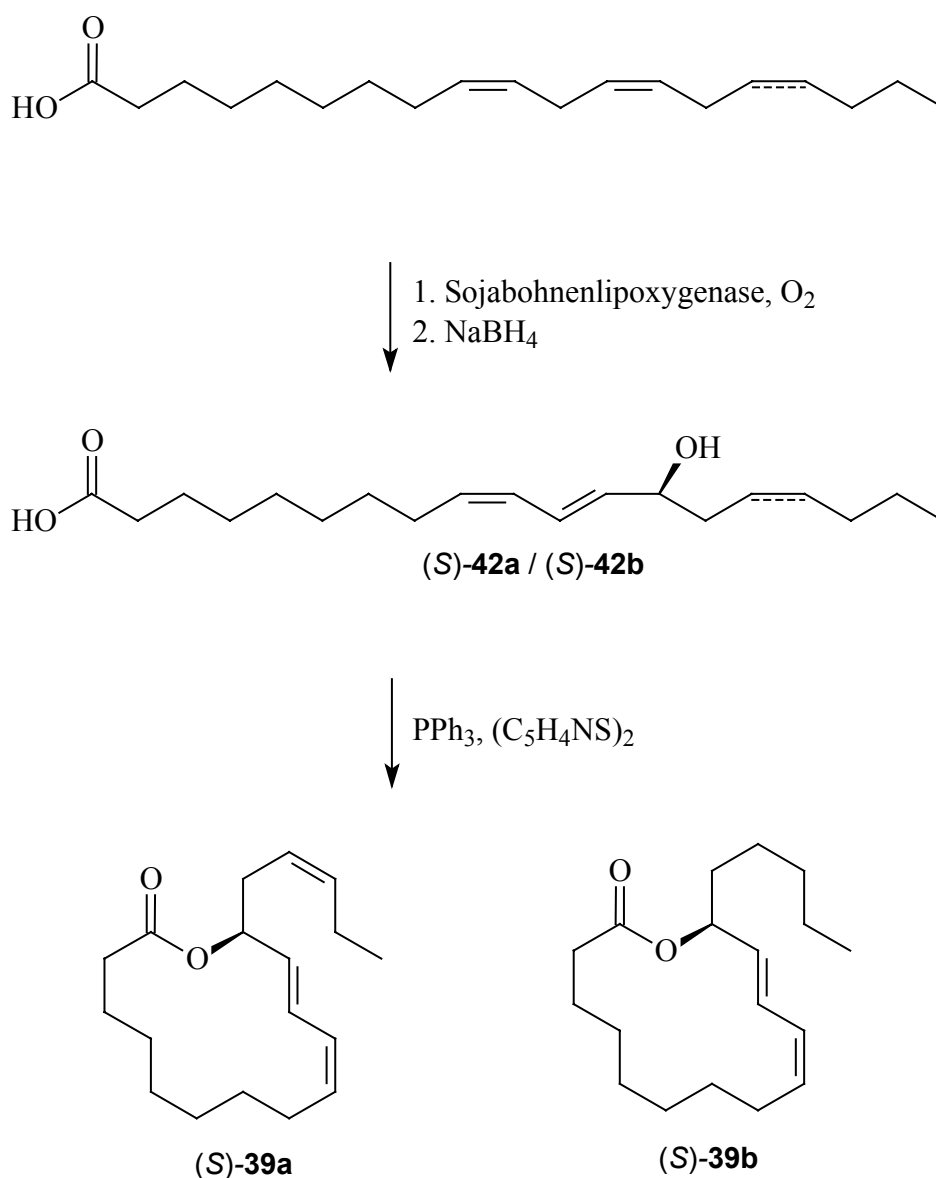


Abb. 3.24: Synthese von (9*Z*,11*E*,13*S*,15*Z*)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid ((*S*)-**39a**) und (*S*)-Coriolid ((*S*)-**39b**)

Um für die Bestimmung der Stereochemie die benötigten (*R*)-Enantiomere der Makrolide **39** zu erhalten, wurden die (13*S*)-Alkohole (*S*)-**42** unter Mitsunobu-Bedingungen⁶¹ isomerisiert und anschließend lactonisiert.

3.4.5 Chirale gaschromatographische Untersuchungen von Octadecatrienolid und Coriolid

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der natürlichen Makrolide wurden wiederum gaschromatographische Messungen der synthetisierten Isomere **39** und der Naturstoffe **39** an chiraler Phase durchgeführt.

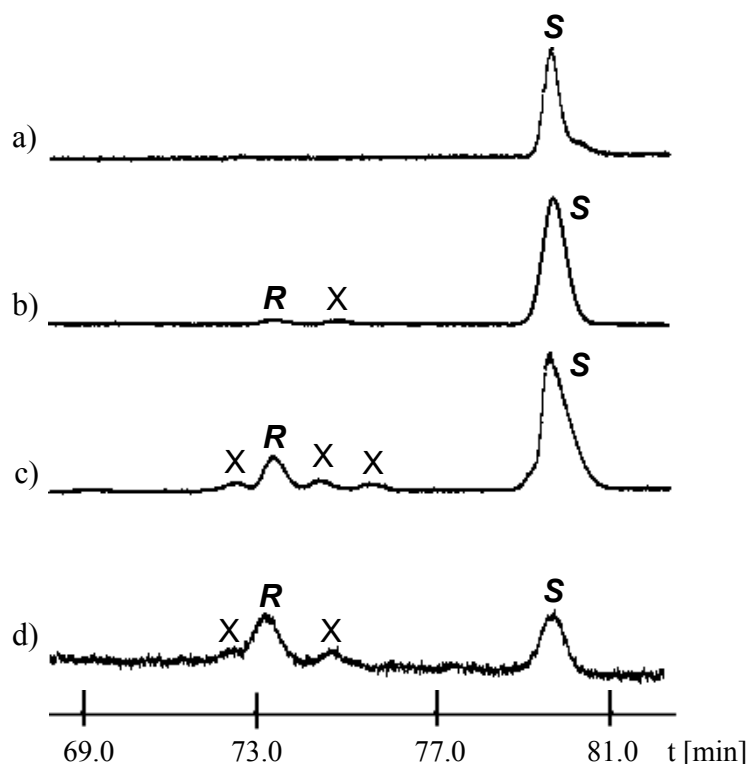


Abb. 3.25: Gaschromatographische Untersuchungen von Coriolid (**39b**) an chiraler Phase

(Hydrodex15), 150°C-0.2°C/min-200°C, X = Nebenprodukte

- a) Duftdrüsenextrakt von *H. cydno*, Ionenspur $m/z = 278$
- b) Co-Injektion Duftdrüsenextrakt / Coriolid **39b**, Ionenspur $m/z = 278$
- c) (*S*)-Coriolid ((*S*)-**39b**)
- d) (*R*)- und (*S*)-Coriolid (**39b**)

Der Vergleich der Gaschromatogramme des natürlichen Makrolids **39b** und den Referenzisomeren **39b** an chiraler Phase (Hydrodex, 50m) ergab die (*S*)-Konfiguration für den Naturstoff. Demnach liegt Coriolid (**39b**) in den Duftdrüsen von *H. cydno*, entgegen des bereits identifizierten (*R*)-Coriolids ((*R*)-**39b**) aus *H. pachinus*, in der (*S*)-Konfiguration vor (Abb. 3.25).⁵⁴

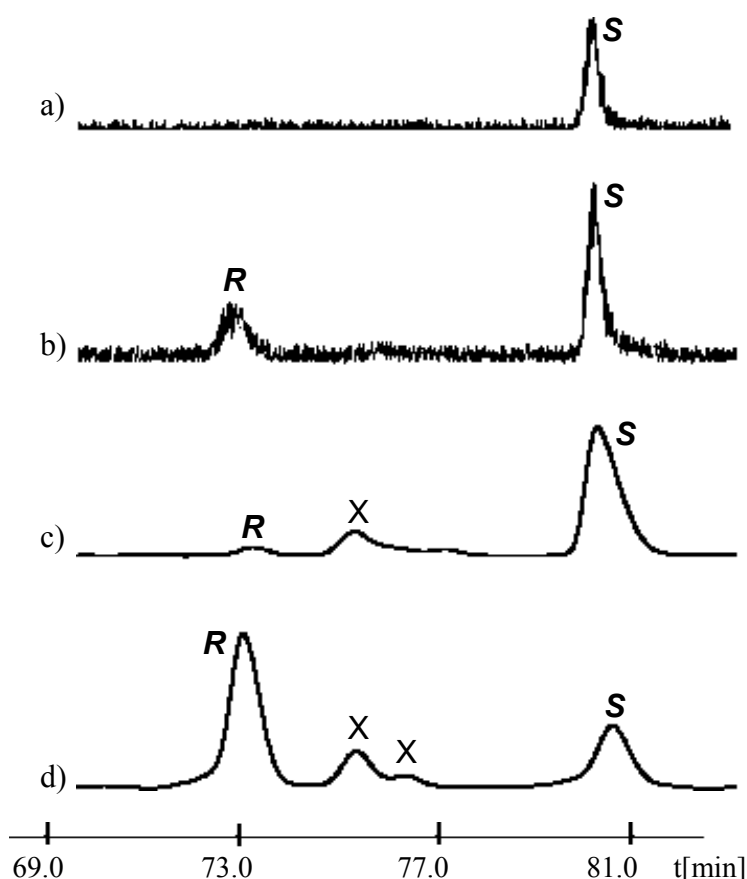


Abb. 3.26: Gaschromatographische Untersuchungen von Octadecatrienolid **39a** an chiraler Phase (Hydrodex15), 150°C-0.2°C/min-200°C, X = Verunreinigung

- a) Duftdrüsenextrakt von *H. cydno*, Ionenspur $m/z = 207$
- b) Co-Injektion Duftdrüsenextrakt Octadecatrienolid **39a**, Ionenspur $m/z = 207$
- c) (*S*)-Octadecatrienolid (*S*)-**39a**
- d) Octadecatrienolid **39a**

Laut der gaschromatographischen Messungen von **39a** an chiraler Hydrodexphase liegt das natürliche Octadecatrienolid **39a** aus den Duftdrüsen des Falters *H. cydno* enantiomerenrein als (*S*)-Makrolid vor (Abb. 3.26). Auf die Bestimmung der Konfiguration der Doppelbindungen des Octadecatrienolids wurde verzichtet, da angenommen wurde, dass es sich von der intern oxidierten natürlichen Linolensäure ableitet. Die Konfiguration der

Doppelbindungen wurde somit als (9*Z*,11*E*,15*Z*) postuliert. Das Übereinstimmen der Retentionszeiten und des Massenspektrums der Referenzsubstanz (9*Z*,11*E*,15*Z*)-**39a** und des Naturproduktes **39a** beweist die Identität des Makrolides.

3.4.6 Synthese der Octadecenolide

Um die Strukturen der Octadecenolide **46** und **54** zu bestätigen und eine eindeutige Bestimmung der Stereochemie der Makrolide zu gewährleisten, wurden mehrere Synthesevarianten durchgeführt. Durch Anwendung der Alkenringschlussmetathese wurden bevorzugt die (*E*)-Isomere der Octadecenolide generiert. Die entsprechenden (*Z*)-Isomere wurden durch eine Alkinringschlußmetathese mit nachfolgender Hydrierung unter Lindlar-Katalyse synthetisiert. Darüber hinaus wurden die Reaktionswege sowohl unspezifisch als auch enantioselektiv durchgeführt.

3.4.6.1 Synthese von (*E*)-Octadec-9-en-13-olid

Zu Beginn wurde die Struktur des Octadec-9-en-13-olids (**46**) durch Synthese bestätigt. Dazu wurde in einer Grignard-Reaktion aus Hexanal und 3-Butenylbromid Dec-1-en-5-ol (**42**) synthetisiert, das mit 9-Decensäure (**43**) verestert wurde. Die Decensäure **43** wurde durch Oxidation von 9-Decen-1-ol erhalten. Die abschließende intramolekulare Metathesereaktion unter Grubbs-Katalyse (Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzylidenruthenium-(IV)-dichlorid) lieferte das gewünschte (*E*)-Octadec-9-en-13-olid ((*E*)-**46**) (Abb. 3.27).⁶² Ein Vergleich des Massenspektrums und der Retentionszeit der Referenzsubstanz (*E*)-**46** und des Naturstoffes **46** auf achiraler BPX-5-Phase bestätigte den Strukturvorschlag. Das Isomerenverhältnis (*E* : *Z* > 99 : 1) wurde anhand der DMDS-Addukte (DMDS-**46**) auf chiraler Phase untersucht, da keine Trennung der *E* / *Z*-Makrolide erzielt werden konnte.

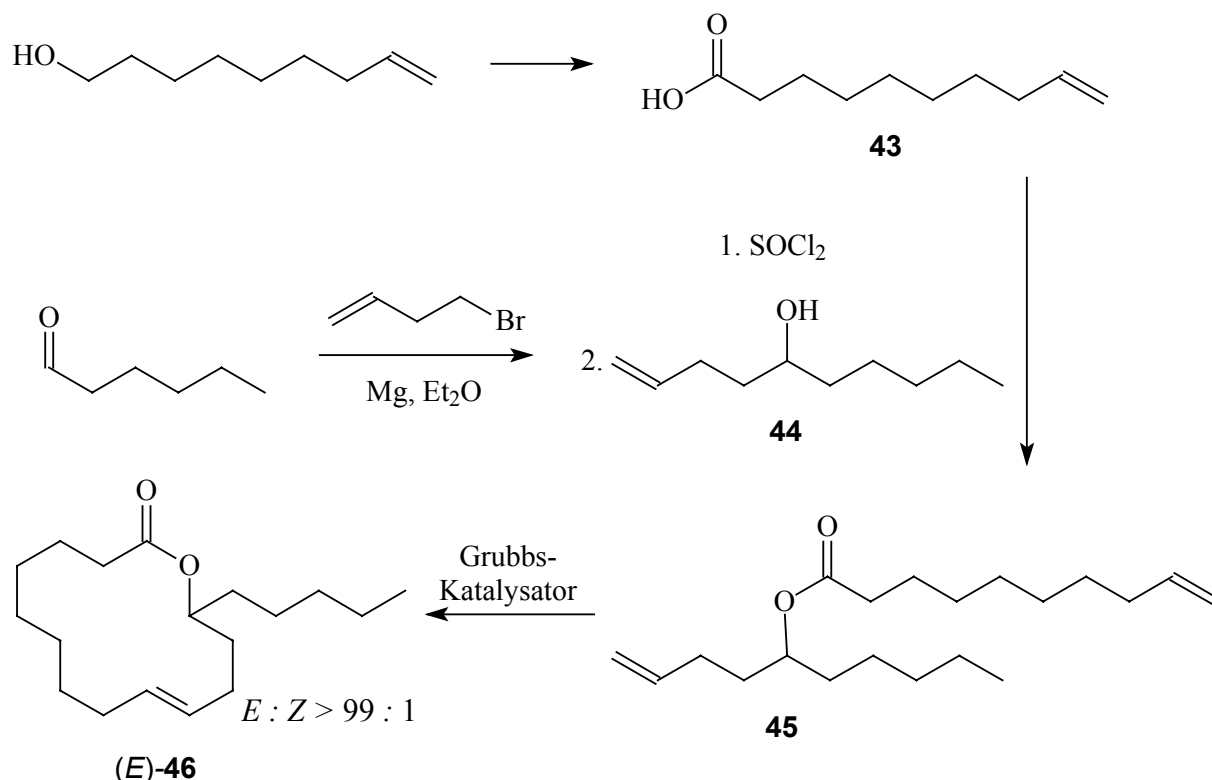


Abb. 3.27: Synthese von Octadec-9-en-13-olid ((E)-46)

Anschließend wurde die Synthesesequenz enantioselektiv durchgeführt. Dazu wurde 1-Hepten mit *m*CPBA in 1,2-Pentyloxiran (**47**) überführt, aus dem durch kinetische Racematspaltung nach Jacobsen (+)-(*R*)-1,2-Pentyloxiran ((*R*)-**47**) isoliert wurde (*ee* > 99%).⁶³ Das Epoxid **47** wurde mit Allylmagnesiumbromid in Anwesenheit von CuI geöffnet und in (+)-(*R*)-1-Decen-5-ol ((*R*)-**48**) überführt. Die anschließende Veresterung und Ringschlussmetathese wurde analog (*E*)-**46** durchgeführt. (–)-(9*E*,13*R*)-Octadec-9-en-13-olid ((*E,R*)-**46**) wurde mit einem Enantiomerenüberschuss größer 99% und einem (*E* : *Z*)-Isomerenverhältnis größer 99 : 1 erhalten (Abb. 3.28).

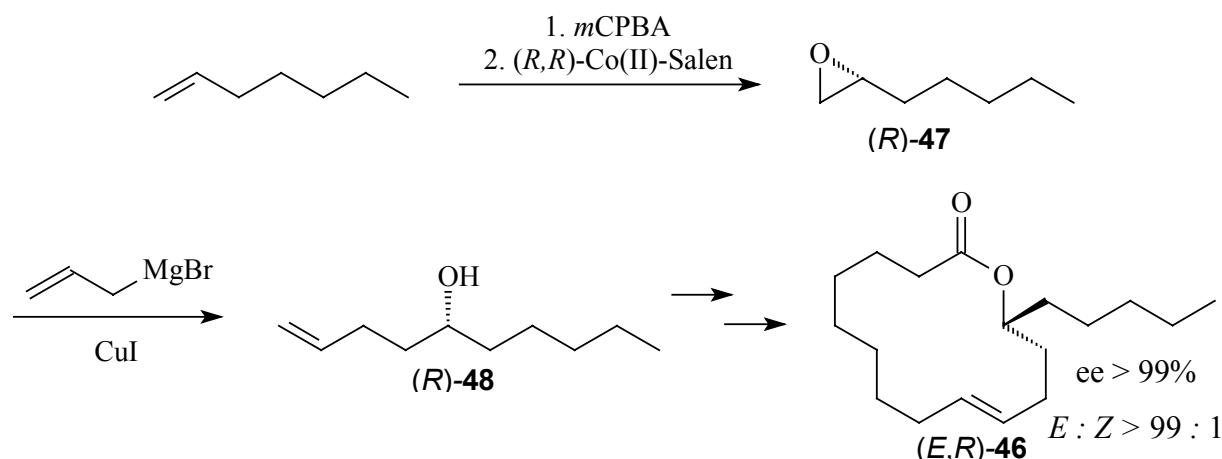


Abb. 3.28: Enantioselektive Synthese von (9*E*,13*R*)-Octadec-9-en-13-olid ((*E,R*)-**46**)

3.4.6.2 Synthese von Octadec-9-en-13-olid

Um für die Bestimmung der Stereochemie des natürlichen Octadec-9-en-13-olids (**46**) eine exakte Zuordnung der Isomere durchführen zu können, mussten die korrespondierenden (*Z*)-Isomere **46** synthetisiert werden. Die Alkenringschlussmetathese verläuft ohne Kontrolle der Geometrie der entstehenden Doppelbindung des Makrolides. Im Regelfall werden (*E* : *Z*)-Gemische erhalten, bei denen meist das (*E*)-Isomer überwiegt. Im Falle des Octadec-9-en-13-olids (**46**) wurde ausschließlich das (*E*)-Isomer (*E*)-**46** durch Ringschlussmetathese generiert. Eine Möglichkeit der gerichteten Einführung einer (*Z*)-konfigurierten Doppelbindung bietet eine Alkinringschlussmetathese mit anschließender partieller Hydrierung der Dreifachbindung unter Lindlar-Katalyse.⁶² Da die Alkinringschlussmetathese bei terminalen Alkinen nicht anwendbar ist, wurden Synthesebausteine hergestellt, die eine Dreifachbindung jeweils in ω -1-Position aufwiesen.

Undec-10-ensäure wurde mit KO^{*t*}Bu in DMSO zu Undec-9-ensäure (**48**) isomerisiert und mit Dec-2-in-6-ol (**49**), das in einer Grignard-Reaktion aus 1,2-Epoxyheptan (**47**) mit 1-Brom-2-butan erhalten wurde, zum Ester **50** umgesetzt. Die Grignard-Reaktion verlief mit sehr mageren Ausbeuten (< 20%), da neben der gewünschten Produktbildung Umlagerungen der Dreifachbindung und Allenbildung beobachtet wurden. Die Alkinringschlussmetathese wurde mit einem in situ Katalysatorsystem aus Mo(CO)₆ und *p*-Chlorphenol durchgeführt und führte in 88%iger Ausbeute zu Octadec-9-in-13-olid (**51**). Verbindung **51** wurde unter Lindlar-Katalyse zum Octadec-9-en-13-olid (**46**) hydriert. Die partielle Hydrierung unter

Lindlar-Katalyse führte unter den gewählten Bedingungen lediglich zu einem (*E* : *Z*)-Isomerenverhältnis von ca. 50 : 50 (Abb. 3.29). Trotz des unbefriedigenden Ergebnisses wurde keine Optimierung der Reaktion angestrebt, da eine exakte Bestimmung der Konfiguration des natürlichen Makrolides **46** durch die Existenz aller vier Stereoisomere und deren zweifelsfreie Zuordnung gewährleistet werden konnte.

Die Gewinnung des optisch aktiven (–)-(13*R*)-Octadec-9-en-13-olid ((*R*)-**46**) (*ee* > 99%, *E* : *Z* = 50 : 50) erfolgte analog durch Einsatz des (+)-Oxirans (*R*)-**47** anstelle des racemischen Epoxids **47**.

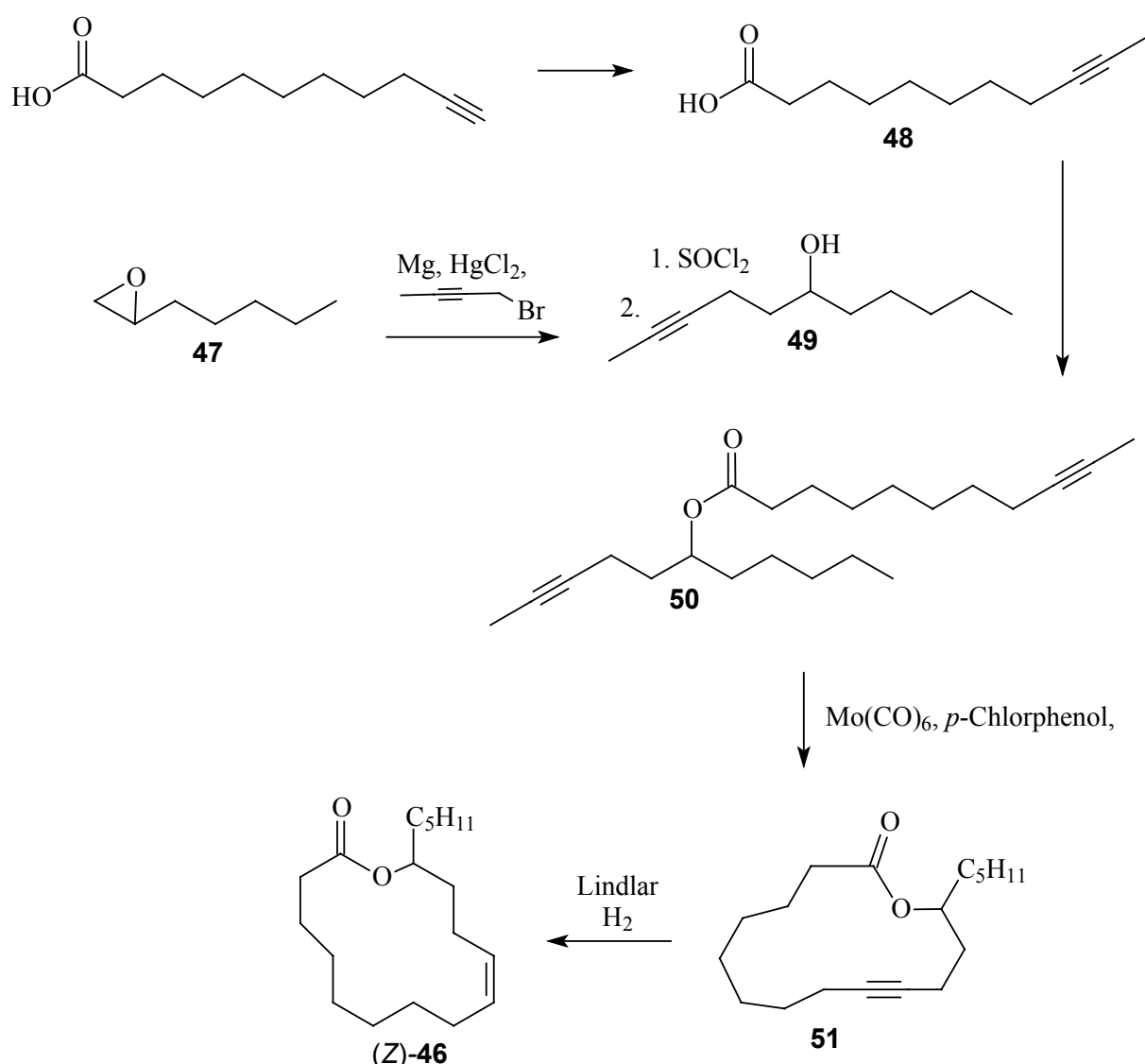


Abb. 3.29: Synthese von (*Z*)-Octadec-9-en-13-olid ((*Z*)-**46**)

3.4.6.3 Gaschromatographische Untersuchungen von Octadec-9-en-13-olid an chiraler Phase

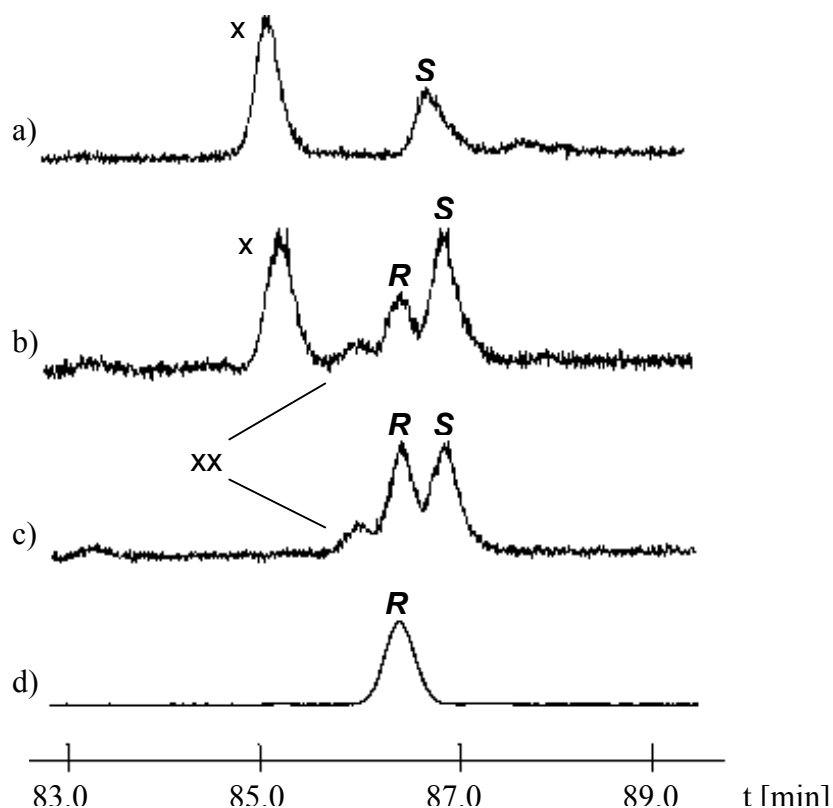


Abb.: 3.30: Gaschromatographische Untersuchungen von (*E*)-Octadec-9-en-13-olid ((*E*)-**46**) an chiraler Phase (Hydrodex15), 150°C-0.2°/min-200°C, X = Octadec-9-en-11-olid (**54**),
XX = Verunreinigung

- a) Haarpinselextrakt von *H. cydno*,
- b) Co-Injektion Haarpinselextrakt / Octadec-9-en-13-olid ((*E*)-**46**)
- c) Octadec-9-en-13-olid ((*E*)-**46**)
- d) (9*E*,13*R*)-Octadec-9-en-13-olid ((*E,R*)-**46**)

Der Vergleich der Gaschromatogramme der synthetisierten und des natürlichen Octadec-9-en-13-olids (**46**) ermöglichte die Zuordnung der (*S*)-Konfiguration für den Naturstoff (Abb. 3.30). Da keine Trennung der (*E*/*Z*)-Isomere unter den verwendeten Bedingungen gelang, wurden die DMDS-Addukte der Makrolide DMDS-**46** gaschromatographisch auf chiraler Phase (Hydrodex15) untersucht. Die Bildung der DMDS-Addukte erfolgte stereospezifisch in einer *trans*-Addition, so dass sich die Konfiguration der Doppelbindung im Produkt widerspiegelt.⁶⁴ So wurden aus dem (*R,Z*)-**46** die diastereomeren *anti*-Produkte DMDS-**46_a** und DMDS-**46_b** und aus (*E*)-**46** die *syn*-Produkten DMDS-**46_c** und DMDS-**46_d** gebildet (Abb.3.31).

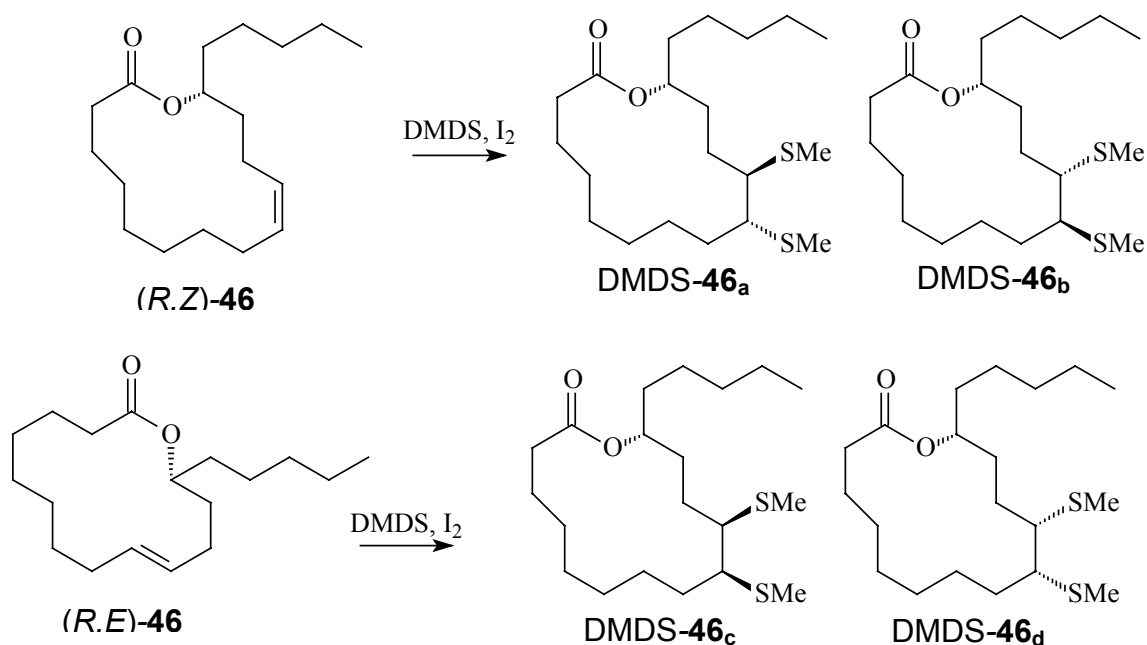


Abb. 3.31: Stereospezifische Bildung der DMDS-Addukte **DMDS-46**

Anhand der DMDS-Addukte **DMDS-46** konnte die (*Z*)-Konfiguration für das natürliche Makrolid **46** festgelegt werden (Abb. 3.32). Demzufolge handelte es sich bei dem Naturstoff um (9*Z*,13*S*)-Octadec-9-en-13-olid ((*Z,S*)-**46**). Mittels der chiralgaschromatographischen Messung der DMDS-Derivate **DMDS-46** wurden lediglich die vier Isomere der *syn*- und *anti*-Produkte getrennt. Unter den gewählten Bedingungen konnte keine Trennung der (13*S*)- und (13*R*)-Isomere erzielt werden.

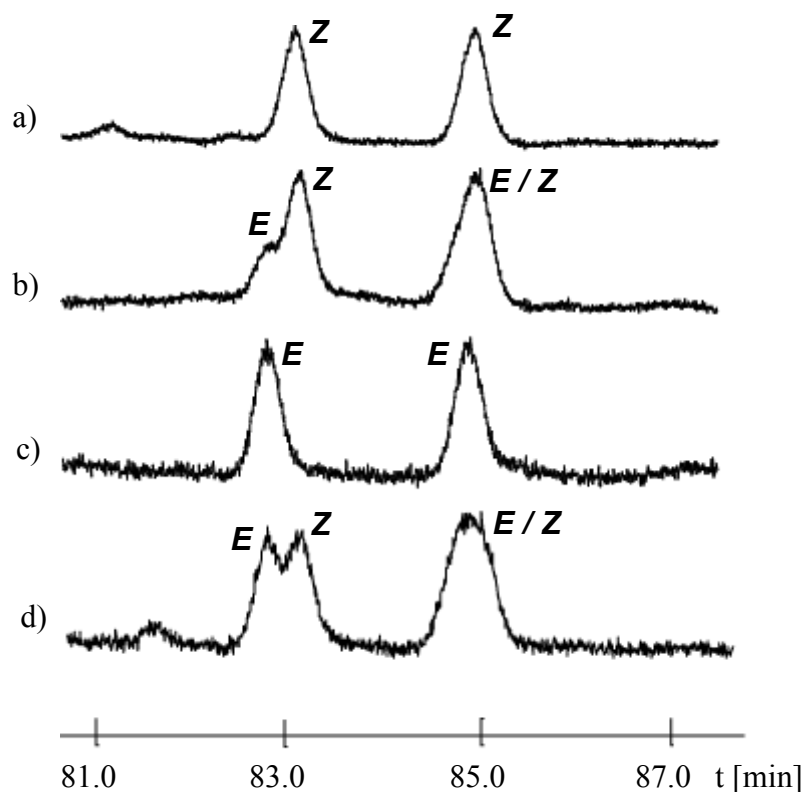


Abb. 3.32: Gaschromatographische Untersuchungen der DMDS-Addukte der Octadec-9-en-13-olide (DMDS-46) an chiraler Phase (Hydrodex15),
130°C-0.2°C/min-145°C-10°C-200°C

- a) DMDS-Addukt des natürlichen Octadec-9-en-13-olids (DMDS-46)
- b) Co-Injektion: DMDS-Addukte des natürlichen DMDS-46 / (*E*)-DMDS-46
- c) (*E*)-DMDS-46
- d) DMDS-46

3.4.6.4 Synthese von (*E*)-Octadec-9-en-11-olid

Von der Duftdrüsenkomponente **54** wurde aufgrund massenspektroskopischer Untersuchungen des hydrierten Naturstoffes **41** und seiner DMDS-Addukte DMDS-**54** angenommen, dass es sich um das Octadec-9-en-11olid (**54**) handelt. Zur Strukturbestätigung des Naturproduktes **54** wurde eine sehr kurze Synthesemethode durchgeführt. Ausgehend von Ölsäure wurde durch Allyloxydation mit SeO₂ und *t*BHP (*E*)-8-Hydroxyoctadec-9-ensäure ((*E*)-**57**), (*E*)-11-Hydroxyoctadec-9-ensäure ((*E*)-**58**) und (*E*)-8,11-Dihydroxyoctadec-9-ensäure ((*E*)-**59**) generiert. Ein nicht trennbares Gemisch aus (*E*)-**57** und (*E*)-**58** wurde aus dem Rohprodukt isoliert und mittels Corey/Nicolaou-Lactonisierung zyklisiert.

(*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**) (*E* : *Z* > 87 : 13) konnte in 8% Ausbeute erhalten werden (Abb. 3.33) und der Naturstoff **54** somit identifiziert werden. Neben (*E*)-**54** wurden geringe Mengen an Octadec-9-en-8-olid und zwei Octadecadienoliden erhalten.

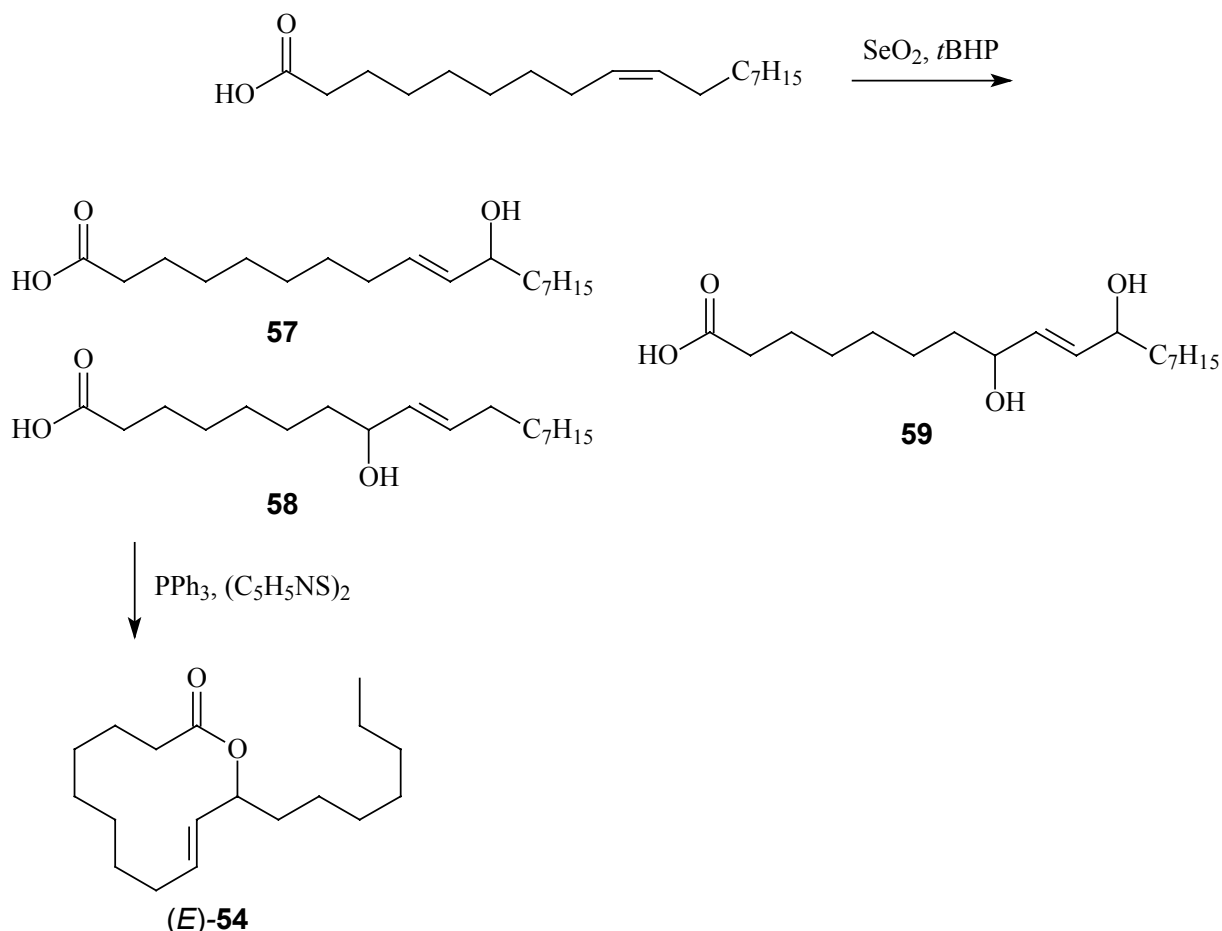


Abb. 3.33: Synthese von (*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**)

Darüber hinaus wurde **54** analog **46** in einer Alkenringschlussmetathesereaktion synthetisiert. Mittels einer Grignard-Reaktion wurde aus Octanal und Vinylbromid 1-Decen-3-ol (**52**) generiert, das mit Decensäure **43** zu Decenoat **53** verestert und in einer Metathesereaktion unter Grubbs-Katalyse in Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**) (*E* : *Z* = 88 : 12) überführt wurde (Abb. 3.34).

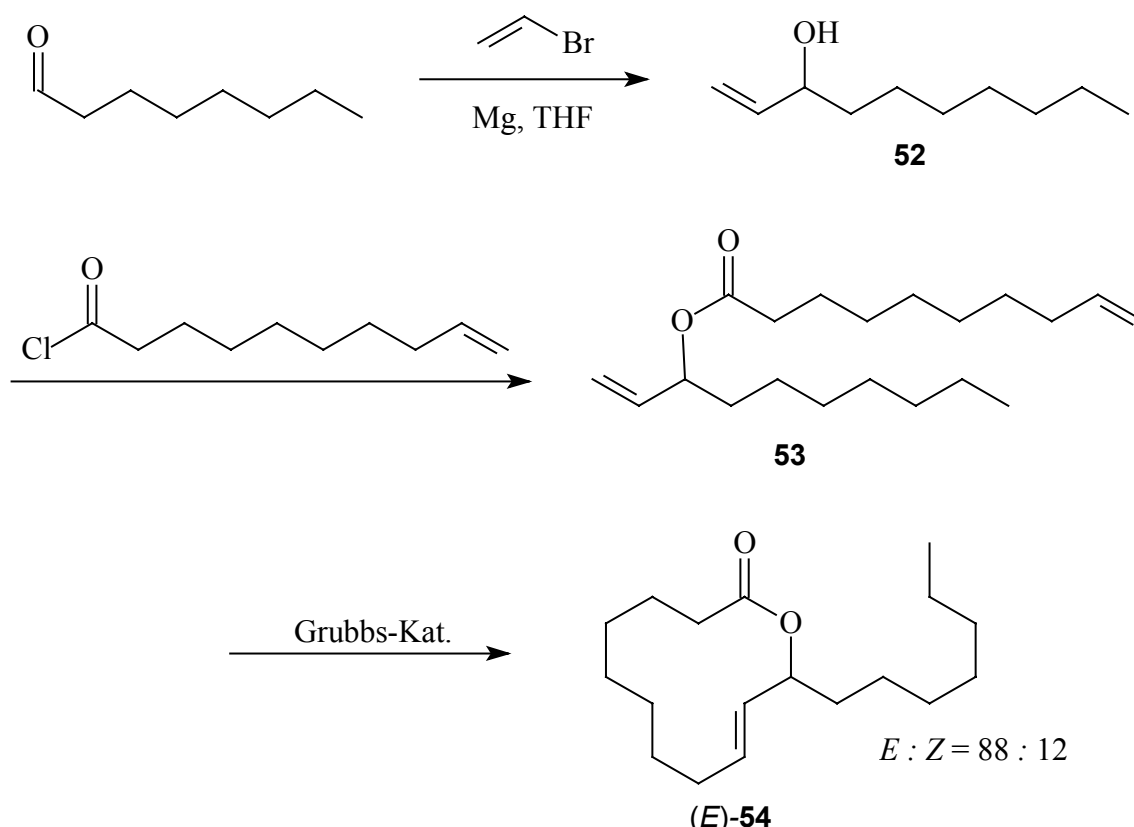


Abb. 3.34: Synthese von (*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**)

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration wurde **54** enantioselektiv synthetisiert. Laut Literatur ermöglicht die Synthese nach Carreira in hohen Enantiomerenüberschüssen und guter Ausbeute unter Einwirkung von (+)-*N*-Methylephedrin, Et_3N und $\text{Zn}(\text{OTf})_2$ schon bei Raumtemperatur die Bildung optisch aktiver Propargylalkohole.⁶⁵ Versuche, den optisch aktiven Alkohol **52** in einer asymmetrischen Carreira-Reaktion aus Octanal und Ethynyltrimethylsilan und folgender partieller Hydrierung zu generieren, schlugen jedoch fehl. Die Bildung von (+)-Dec-1-en-3-ol ((*S*)-**52**) gelang durch asymmetrische Reduktion von 1-Decin-3-on (**55**) mit LiAlH_4 in Gegenwart von (+)-*N*-Methylephedrin über (–)-Decinol ((*S*)-**56**) und anschließender Hydrierung der Dreifachbindung.⁶⁶ Decinon **49** wurde durch Kupplung von Ethynyltrimethylsilan und Caprylchlorid erhalten. Es ist bekannt, dass der Einsatz von (–)-*N*-Methylephedrin bei der LiAlH_4 -Reduktion von unverzweigten Propargylketonen die korrespondierenden (*R*)-Propargylalkohole mit Enantiomerenüberschüssen von 60-85% generiert.⁶⁷ Dem entsprechend ermöglicht die Verwendung des (+)-*N*-Methylephedrins Zugang zu den (*S*)-Enantiomeren. Die Zuordnung der absoluten Konfiguration des Carbinols (*S*)-**56** wurde durch Vergleich des gemessenen Drehwertes mit Literaturdaten bestätigt. ((*S*)-**56**: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.5$, Diethylether;

(*S*)-Oct-1-in-3-ol: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -19.2$, Diethylether;⁶⁸ (*R*)-Oct-1-in-3-ol: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +20.5$, Diethylether;⁶⁸ (*S*)-Dec-1-in-3-ol: $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.5$, Chloroform⁶⁹). Anschließend wurde (*S*)-**52** unter den bekannten Bedingungen in (*S*)-Octadec-9-en-11-olid (*E,S*-**54**) (ee = 67%, *E* : *Z* = 84 : 12) überführt (Abb.3.35).

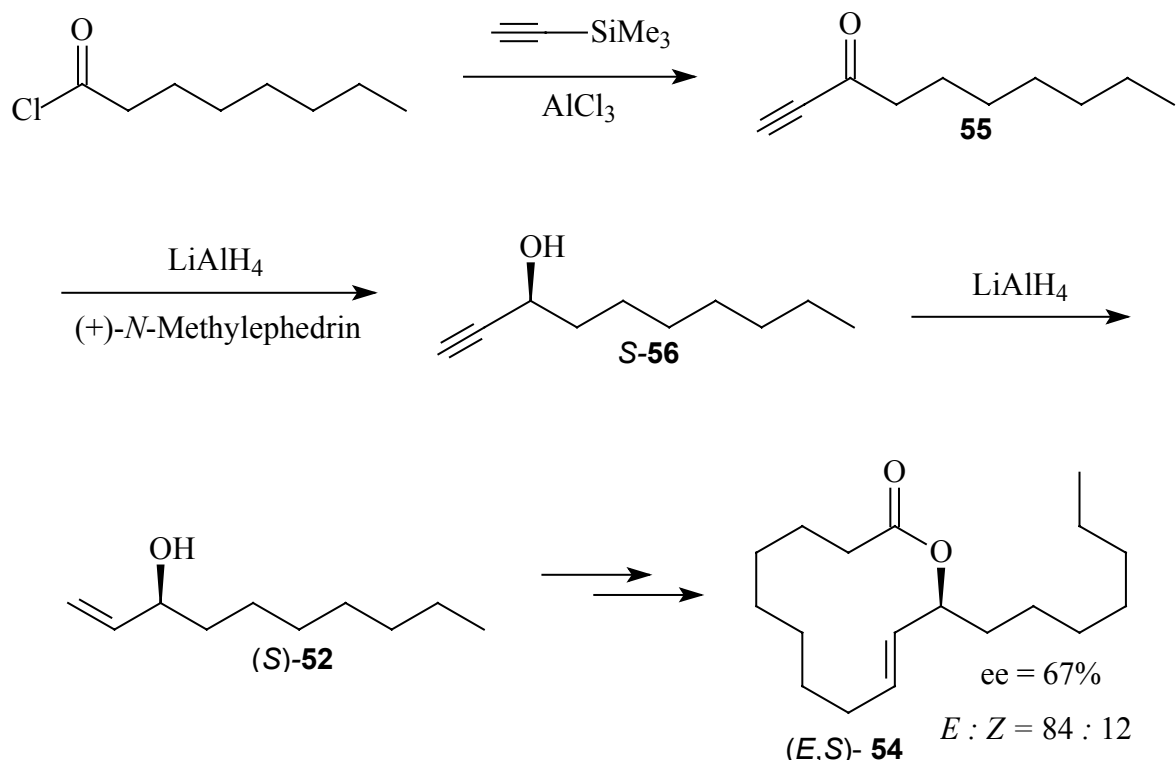


Abb. 3.35: Synthese von (9*E*,11*S*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E,S*)-**54**)

3.4.6.5 Versuch der Synthese von (*Z*)-Octadec-9-en-11-olid

Neben der (*E*)-selektiven Synthese des Octadec-9-en-11-olids ((*E*)-**54**) wurde versucht, das entsprechende (*Z*)-Isomer (*Z*)-**54** über Alkinringschlussmetathese und Lindlar-Hydrierung des korrespondierenden Octadec-9-in-13-olids zu synthetisieren. Dazu wurde Decinol **56** zum Undecinol **60** terminal methyliert und mit Undecinsäure **48** verestert. Der Versuch, (–)-Undecinsäureester **61** mit $\text{Mo}(\text{CO})_6$ und *p*-Chlorphenol zu zyklisieren, führte zu völliger Produktzersetzung (Abb. 3.36).

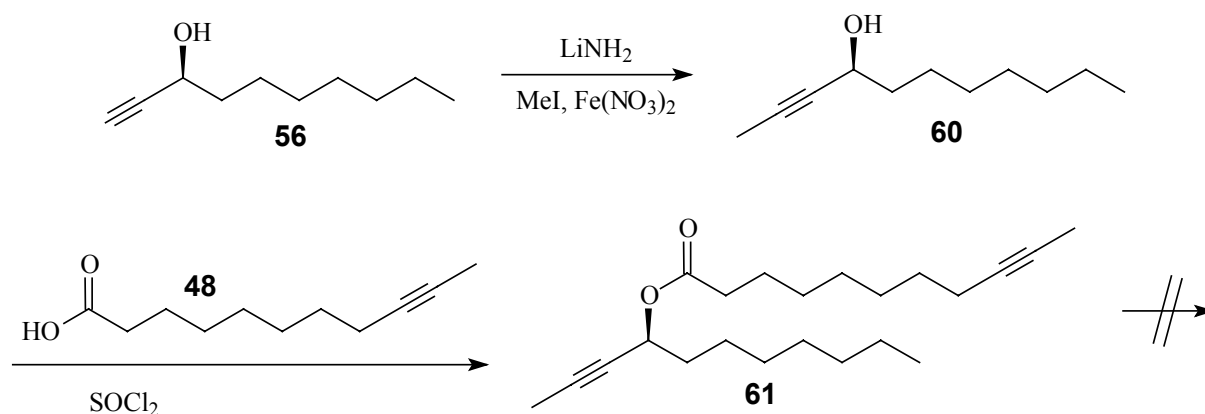


Abb. 3.36: Versuch der (Z)-selektiven Synthese von (9Z,11S)-Octadec-9-en-11-olid (Z-54)

Die räumliche Nähe einer Dreifachbindung zu der Estergruppe bietet dem Sauerstoffdonor die Möglichkeit der Interaktion mit dem Alkinmetathesekatalysator. Durch diese Wechselwirkung kommt es wahrscheinlich zu vielfältigen Neben- und Zersetzungsreaktionen (Abb. 3.37).

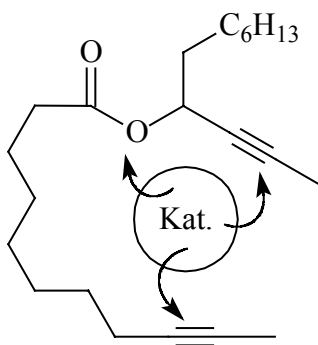


Abb. 3.37: Interaktionsmöglichkeiten des Metathese-Katalysatorsystems bei der Ringschlussreaktion des Decinoates **61**

Ein Vergleich der Ausbeuten der Alkenringschlussreaktionen zur Darstellung der Makrolide (*E*)-**46** und (*E*)-**54** zeigte, dass bei der Bildung des Octadec-9-en-11-olides ((*E*)-**54**) ebenfalls eine Beeinträchtigung der Reaktion stattfand. Während die Octadec-9-en-13-olide ((*E*)-**46**) und ((*E,R*)-**46**) mit einer Ausbeute größer 60% erhalten wurden, konnten Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**) und ((*E,S*)-**54**) lediglich in Ausbeuten unter 35% gewonnen werden.

3.4.6.6 Gaschromatographische Untersuchungen von Octadec-9-en-11-olid an chiraler Phase

Zur Konfigurationsbestimmung des natürlichen Octadec-9-en-11-olids (**54**) aus dem Duftdrüsenextrakt von *H. cydno* wurden die synthetisierten Alkenolidisomere **54** und das natürliche Makrolid gaschromatographisch an einer chiralen Phase (Hydrodex15 bzw. DMP) untersucht. Da die Alkenmetathesereaktion von Decenoat **53** zu der Bildung von (*E*)- und (*Z*)-Octadec-9-en-11-olid (**54**) im Verhältnis (*E* : *Z* = 88 : 12) führte, war trotz des Scheiterns der (*Z*)-selektiven Synthese über eine Alkinringschlussmetathese des Decinoates **61** zum Dec-9-en-11-olid eine exakte Bestimmung der (*E*/*Z*)-Konfiguration gewährleistet. Ein Vergleich der Retentionszeiten der (*E*/*Z*)-Isomere, die sich im Gegensatz zum Makrolid **46** trennen ließen, ermöglichte die genaue Zuordnung der Konfiguration des Naturstoffes **54** (Abb. 3.38).

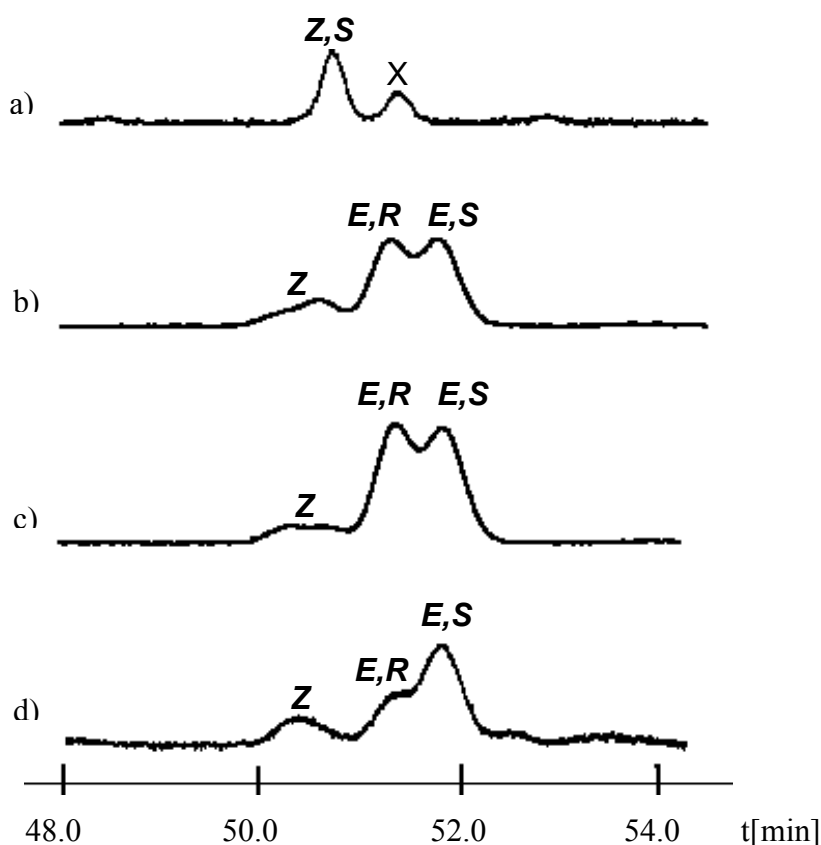


Abb. 3.38: Gaschromatographische Untersuchungen von Octadec-9-en-11-olid (**54**) an chiraler Phase (Hydrodex15), 150°C-0.2°C/min-200°C, X = **46**

- a) Haarpinselextrakt von *H. cydno*
- b) Co-Injektion Haarpinselextrakt/ racemisches (*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**)
- c) (*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**)
- d) (9*E*,11*S*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E,S*)-**54**)

Die Untersuchungen an einer chiralen Hydrodex-Phase ermöglichte die Bestimmung der (Z)-Konfiguration des natürlichen Makrolids **54**. Obwohl ein Vergleich der Gaschromatogramme auf das (S)-Enantiomer hinweist, konnte die Zuordnung nicht zweifelsfrei erfolgen, da keine befriedigende Trennung der Enantiomere der (Z)-Isomere unter den gegebenen Bedingungen erzielt werden konnte. Daher wurden die gaschromatographischen Messungen auf einer chiralen Cyclodextrinphase (DMP) wiederholt.

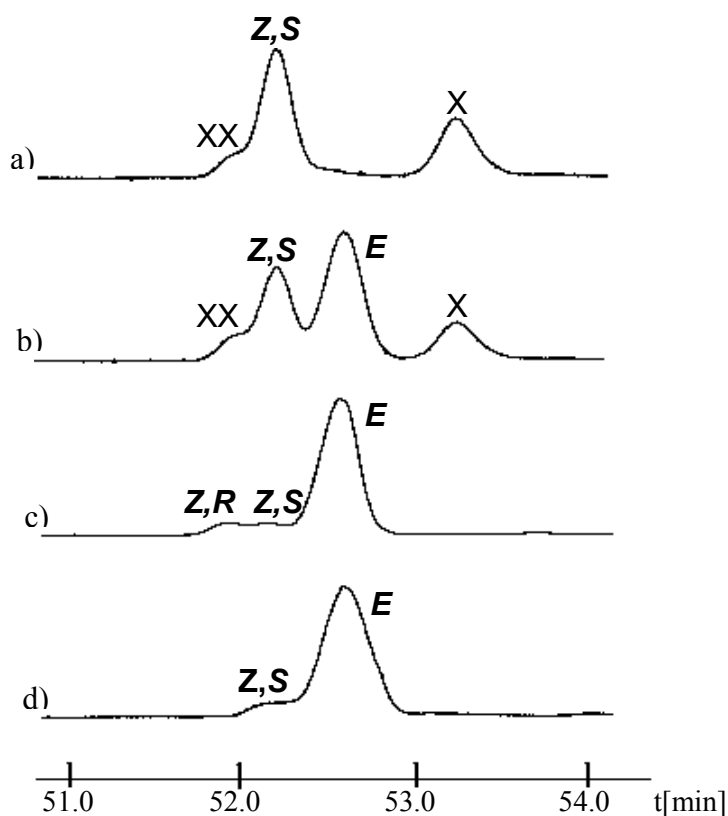


Abb. 3.39: Gaschromatographische Untersuchungen von Octadec-9-en-11-olid (**54**) an chiraler Phase (DMP), 120°C-1°C/min-200°C, X = **46**, XX = weiterer Haarpinselinhaltsstoff

- a) Haarpinselextrakt von *H. cydno*
- b) Co-Injektion Haarpinselextrakt/ racemisches (*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**)
- c) (*E*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E*)-**54**)
- d) (9*E*,11*S*)-Octadec-9-en-11-olid ((*E,S*)-**54**)

Mittels gaschromatographischer Untersuchungen der Octadec-9-en-11-olide (**54**) an chiraler Phase (DMP) konnten die (*E*)-Makrolide ((*E*)-**54**) nicht getrennt werden. Es konnte jedoch eine bessere Trennung und somit eine zweifelsfreie Zuordnung der (Z)-Enantiomere erzielt werden (Abb. 3.39). Das natürliche Octadec-9-en-11-olid (**54**) aus dem Duftdrüsenextrakt von *H. cydno* liegt in der (9*Z*,11*S*)-Konfiguration und leitet sich demnach wie das (9*Z*,13*S*)-Alken-13-olid ((Z,*S*)-**46**) durch interne Oxidation von Ölsäure ab.

3.4.7 Synthese von Octadec-9-en-12-olid

Neben den vier Hauptkomponenten Octadeca-9,11,15-trien-13-olid (**39a**), Coriolid (**39b**), Octadec-9-en-13-olid (**46**) und Octadec-9-en-11-olid (**54**) des Duftdrüsenextraktes von *H. cydno* konnten weitere Makrolide als Spurenkomponenten in GC/MS-Messungen detektiert werden. Bei einem der Makrolide handelt es sich um Octadec-9-en-12-olid (**62**), das bereits von einigen Arbeitsgruppen in mechanistischen Darstellungen von Lactonen sowohl als (*Z*)-Isomer (*Z*)-**62** (Ricinollacton) als auch als (*E*)-Isomer (*E*)-**62** (Ricinelaidinlacton) synthetisiert wurde. Als Beispiel sei eine Zinn(IV)-katalysierte Methode zur Darstellung von Makroliden, wie u.a. Ricinollacton ((*Z*)-**62**) aus ω -Hydroxytrifluorethylestern von Fraser et al. genannt.⁷⁰ Matsuyama, Nakamura und Nobumasa generierten (*E*)-**62** und weitere makrozyklische Lactone durch basenkatalysierte intramolekulare Zyklisierung von ω -Carboxyalkylsulfoniumsalzen.⁷¹ In einem enantioselektiven Ansatz wurden aus racemischen Hydroxysäuren Lipase-katalysiert in Enantiomerenüberschüssen größer 98% (*R*)-Makrolide gewonnen. Sowohl (*E,R*)-**62** als auch (*Z,R*)-**62** waren auf diese Weise zugänglich.⁷²

Im Folgenden wurde die (*E* / *Z*)-Konfiguration der Doppelbindung des Naturstoffes durch Synthese des Makrolides **62** und folgenden gaschromatographischen Untersuchungen bestimmt. Technischer 12-Hydroxyoctadec-9-ensäureethylester wurde mit KOH in wässrigem Methanol verseift und die resultierende Säure unter Corey/Nicolaou-Bedingungen zum Ricinollacton ((*Z*)-**62**) und Ricinelaidinlacton ((*E*)-**62**) (*E* : *Z* = 64 : 36) zyklisiert (Abb. 3.41).

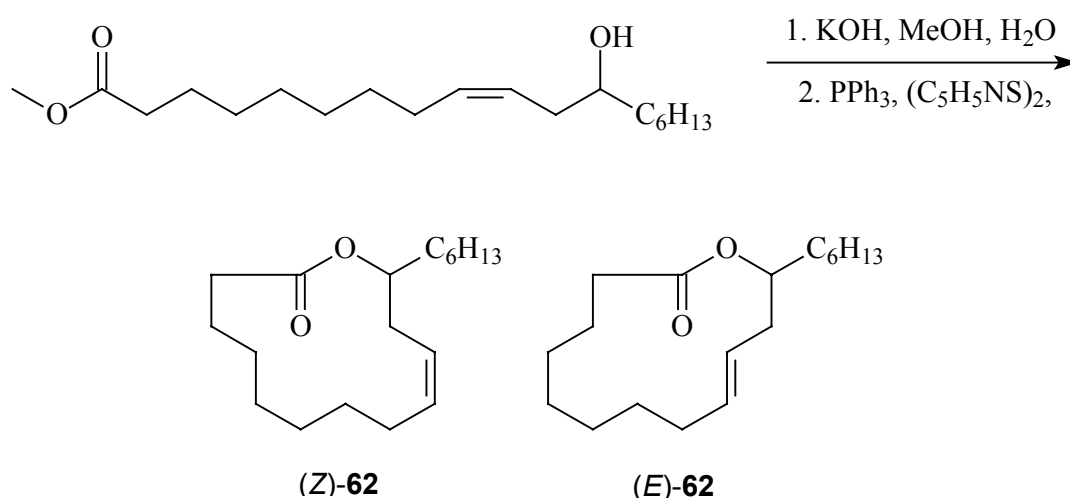


Abb. 3.41: Synthese von Octadec-9-en-12-olid (**62**)

Ricinollacton ((*Z*)-**62**) und Ricinelaidinlacton ((*E*)-**62**) ließen sich säulenchromatographisch an Kieselgel und gaschromatographisch an einer BPX-5-Säule unter Standardbedingungen (50°C-5°C/min-300°C) trennen. Die Zuordnung der (*E*/*Z*)-Isomere erfolgte NMR-spektroskopisch und wurde durch einen Vergleich mit Literaturwerten bestätigt.^{73, 74} Wiederum konnte dem natürlichen Makrolid **62** die (*Z*)-Konfiguration zugeordnet werden (Abb. 3.42).

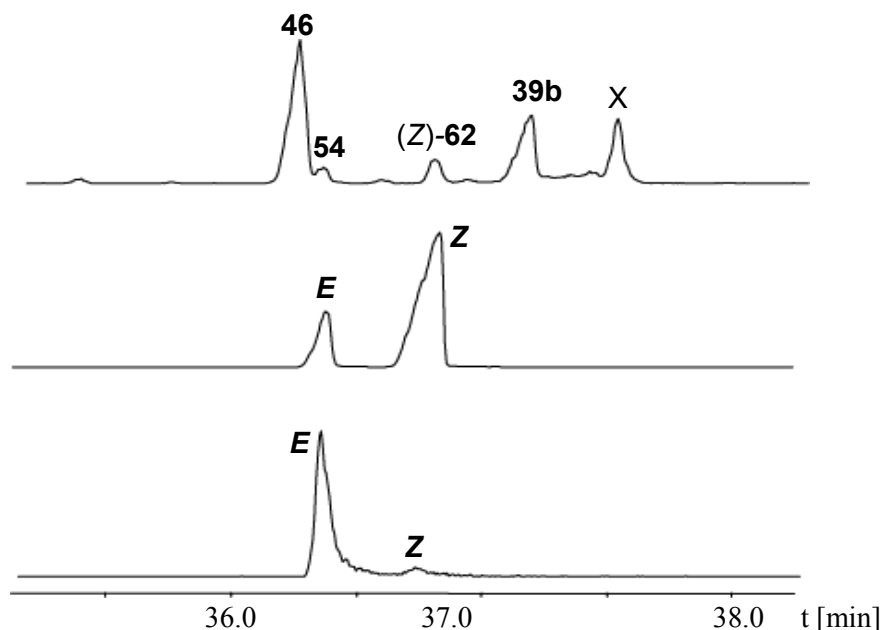


Abb. 3.42: Gaschromatographische Untersuchung von Octadec-9-en-12-olid (**62**), BPX-5, 50°C-5°C/min-300°C, X = Makrolid

- a) Naturextrakt von *H. cydno*, Ionenspur $m/z = 98$
- b) Gemisch (*E*)- und (*Z*)-**62**
- c) (*E*)-**62**

3.4.8 Bestimmung der absoluten Konfiguration von Dihydrofarnesensäureestern aus *Heliconius erato*

Neben *H. cydno* stellt *H. erato* eine weitere Art der südamerikanischen *Heliconiinae* dar. *H. erato* weist dreißig unterschiedliche Farbflügelmuster auf und wird demnach in weitere Unterarten klassifiziert. Der Falter ist Teil vieler Mimikryringe aus Heliconiinen und weiteren Schmetterlingsarten. Die Duftorganextrakte von drei *H. erato*-Spezies (*H. erato erato*, *H. erato petiveranus*, *H. erato lativitta*) sind bereits analysiert worden.²⁵ Die Extrakte der drei

Unterarten waren nahezu identisch. Sie wiesen hauptsächlich Terpene, insbesondere Dihydrofarnesensäureester, Ketone und Alkohole auf (Tab. 3.3).

Tab. 3.3: Substanzen des Drüsenextraktes von *H. erato erato*²⁵

Substanz		Substanz	
3-Hexanon	++	Dihydrofarnesensäure	+++
1-Hexen-3-on	+	Pentyl-(<i>E</i>)-2,3-dihydrofarnesenoat	+
1-Hydroxy-3-hexanon	+	(<i>E</i>)-2-Pentenyl-(<i>E</i>)-2,3-dihydrofarnesenoat	+
1-Octen-3-on	+	Hexyl-(<i>E</i>)-2,3-dihydrofarnesenoat	+++
3-Undecanon	++	(<i>Z</i>)-3-Hexenyl-(<i>Z</i>)-2,3-dihydrofarnesenoat	+
4-Undecen-3-on	+	(<i>Z</i>)-3-Hexenyl-(<i>E</i>)-2,3-dihydrofarnesenoat	+++
3-Undecanol	+	3-Oxoheptyl-(<i>E</i>)-2,3-dihydrofarnesenoat	++
Undecen-3-ol	+	Tetraprenylen	+
(<i>E</i>)- β -Ocimen	+	Hexylgeranylcitronellat	+
Dihydroedulan	+	(<i>Z</i>)-3-Hexenylgeranylcitronellat	+
(<i>E,E</i>)- α -Farnesen	++	Pentaprenylen	+
9,10-Epoxyfarnesen	++		

Zwei Hauptkomponenten wurden durch Mikroreaktionen und GC/MS-Analysen als (*Z*)-Hexenyl-(*E*)-2,3-dihydrofarnesenoat und 3-Oxoheptyl-(*E*)-2,3-dihydrofarnesenoat identifiziert. Die Struktur des (*Z*)-Hexenyl-(*E*)-2,3-dihydrofarnesenoates wurde durch Synthese bestätigt.²⁵ Die absolute Konfiguration der Dihydrofarnesensäureester konnte nicht bestimmt werden, da keine Trennung der Isomere bei gaschromatographischen Untersuchungen an chiraler Phase erzielt werden konnte. Um die vorangegangenen Arbeiten zu vervollständigen, wurden weitere Versuche unternommen, die absolute Konfiguration zu bestimmen.

3.8.1 Aufklärung der absoluten Konfiguration der natürlichen Dihydrofarnesensäureester

Eine Methode, Enantiomere zu trennen, besteht in der Überführung der Enantiomere in diastereomere Derivate, die durch ihre unterschiedlichen physikalischen Eigenschaften bereits auf achiraler GC-Phase eine Trennung aufweisen können. Dies Verfahren umgeht die bei chiraler Trennung oftmals notwendige, schwer vorhersagbare Phasenauswahl. Als Angriffspunkt bot sich die Esterfunktion der Dihydrofarnesenoate an. Die achiralen Alkylgruppen wurden durch optisch aktive Reste ersetzt und somit Diastereomere kreiert. Die benötigte optisch aktive Dihydrofarnesensäure (**64**) wurde durch Hydrierung von (*E,E*)-Farnesol unter (*S*)-Ru-BINAP-Katalyse⁷⁵ zu (*S*)-Dihydrofarnesol ((*S*)-**63**) und anschließende Oxidation mit PDC erhalten. (*R*)-Dihydrofarnesensäure ((*R*)-**64**) wurde entsprechend unter Einwirkung von (*R*)-Ru-BINAP gewonnen.

Eine Möglichkeit zur Bildung von Diastereomeren boten optisch aktive Aminosäuren und deren Derivate. Die Umsetzung von (*R*)-Aminophenyllessigsäuremethylester mit Dihydrofarnesensäure (**64**) unter Einwirkung von HOPBT, PyBOP und *N*-Methylmorpholin führte zu der Bildung des Amides **66**, das zwei Chiralitätszentren aufweist.⁷⁶ Die Reaktion wurde sowohl mit (*R*)- als auch mit (*S*)-Dihydrofarnesensäure (**64**) durchgeführt, so dass die diastereomere Amide ((*R,R*)-**66**) und ((*S,R*)-**66**) erhalten wurden. Diese Methode findet in der NMR-spektroskopischen Bestimmung der absoluten Konfiguration u.a. von chiralen α,α -disubstituierten Carbonsäuren Verwendung.⁷⁶

Eine weitere Möglichkeit der Diastereomerenbildung bot die Synthese von 4-Phenyloxazolinderivaten (**65**). Das neu eingeführte Chiralitätszentrum ist Teil eines rigiden Fünfringes und schien somit ein vielversprechendes System für die Trennung der resultierenden Diastereomeren **65** darzustellen. Die Verbindungen (*S,R*)-**65** und (*R,R*)-**65** wurden durch Kondensation von (*R*)- bzw. (*S*)-Dihydrofarnesensäure (**64**) mit (*D*)-Phenylglycinol erhalten (Abb. 3.43).⁷⁷

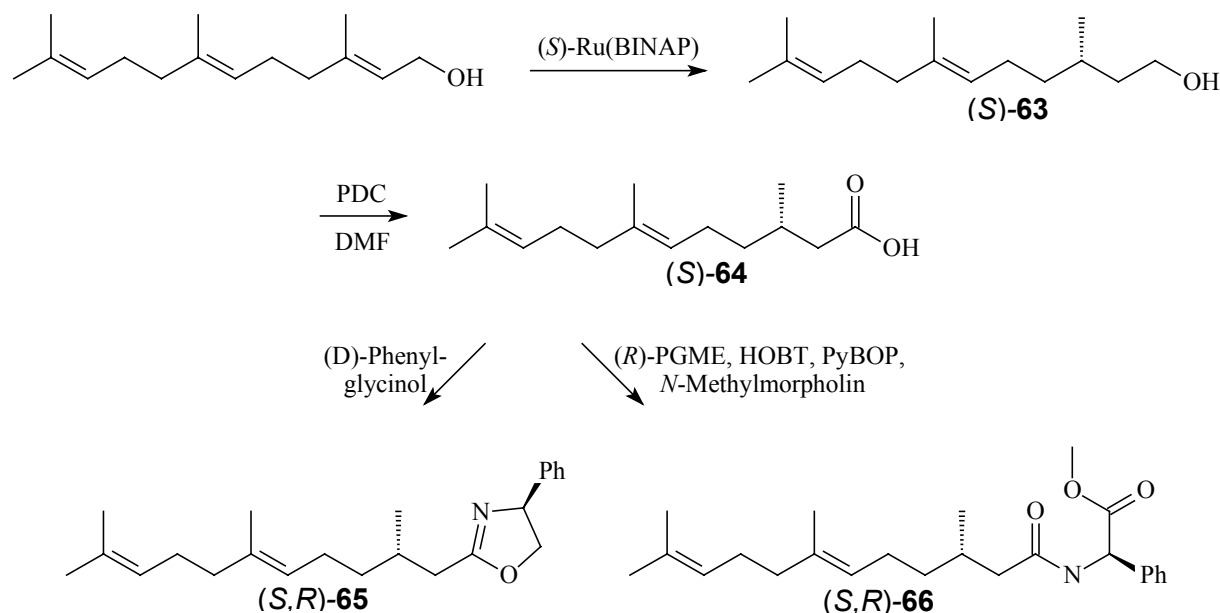


Abb. 3.43: Synthese von (S,R)-65 und (S,R)-66

Bei beiden Systemen (**65**, **66**) konnte mittels gaschromatographischen Messungen auf achiraler (BPX-5, FFAP) oder chiraler (Lipodex, Hydrodex50) Phase keine Isomerentrennung erzielt werden. Die Ursache für die Untrennbarkeit der Diastereomere liegt zum einen in der Distanz der Stereozentren zueinander (1,5-Position), zum anderen spielt ihre Schwerflüchtigkeit eine Rolle. Oberhalb von 200°C finden keine ausschlaggebenden Wechselwirkungen zwischen der GC-Phase und der zu trennenden Isomere statt. Darüber hinaus sind viele spezielle GC-Phasen lediglich in einem Temperaturbereich unter 180°C stabil, so dass die Auswahl der Phasenbelegung begrenzt ist. Der Versuch, die diastereomeren Oxazoline **65** oder Amide **66** durch HPLC zu trennen, führte ebenfalls nicht zum Erfolg.

Aufgrund der Untrennbarkeit der Oxazoline **65** bzw. Amide **66** wurde letztlich versucht, die Enantiomere der Dihydrofarnesensäure (**64**) als Methylester **67** mittels Gaschromatographie auf chiraler Phase zu separieren. Die optisch aktiven Methylester ((S)-**67**) und ((R)-**67**) wurden durch saure Veresterung der korrespondierenden Säuren (S)-**64** und (R)-**64** mit Methanol erhalten (Abb. 3.44).

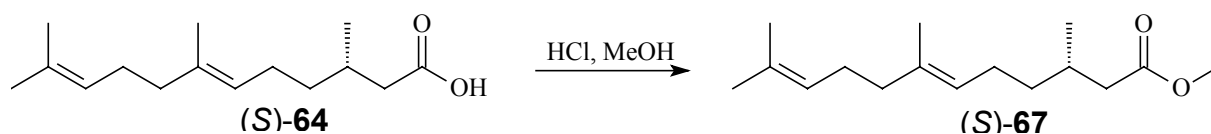


Abb. 3.44: Darstellung von (S)-Dihydrofarnesensäuremethylester ((S)-67)

Die natürlichen Dihydrofarnesensäureester des Drüsenextraktes von *H. erato* wurden mit TMSH in den Methylester **67** überführt und mit den synthetischen Enantiomeren (*S*)-**67** und (*R*)-**67** anhand gaschromatographischer Untersuchungen an chiraler Phase (DMP) verglichen (Abb. 3.45).

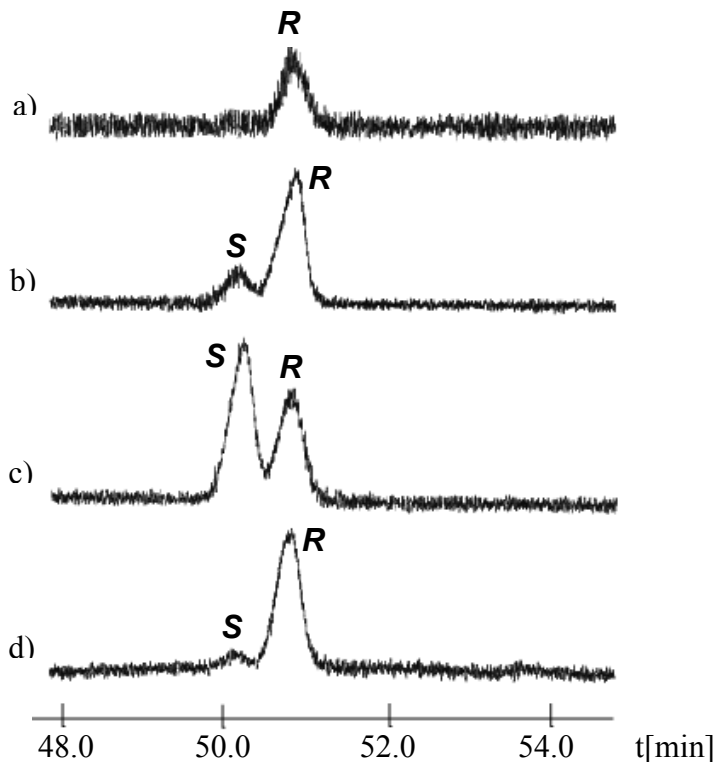


Abb. 3.45: Gaschromatographische Untersuchung von Methyl dihydrofarnesenoat **67** an chiraler Phase (DMP), 100°C-0.5°C/min-150°C-3°C/min-180°C

- a) Drüsenextrakt von *H. erato erato*, mit TMSH umgesetzt
- b) Co-Injektion Drüsenextrakt mit TMSH / Gemisch (*R*)- und (*S*)-Methyl dihydrofarnesenoat **67**
- c) Co-Injektion (*R*)- / (*S*)-Methyl dihydrofarnesenoat **67**
- d) (*R*)-Methyl dihydrofarnesenoat (*R*)-**67**

Der Methylester **67** natürlichen Ursprunges liegt ausschließlich in der (*R*)-Konfiguration vor. Demnach handelt es sich bei den Dihydrofarnesensäureestern und der Dihydrofarnesensäure des Drüsenextraktes ebenfalls um die entsprechenden (*R*)-Enantiomere.

4 SAUERSTOFFHETEROZYKLEN UND AMIDE AUS MARINEN STREPTOMYCETEN

4.1 Marine Naturstoffe

In den letzten Jahrzehnten sind Sekundärmetabolite marinen Ursprungs vermehrt in das Interesse der Naturstoffchemiker gelangt. Aufgrund der Andersartigkeit ihres Lebensraumes haben marine Organismen Mechanismen entwickelt, die ein Überleben unter den dortigen Gegebenheiten ermöglichen. Der Mangel an Licht, Platz und Nährstoffen sowie der Schutz gegen Parasiten, Fraßfeinde und Überwuchs drängte die Meeresorganismen im Laufe der Evolution zu der Bildung einer Vielzahl von Sekundärmetaboliten, die eine große chemische Diversität und häufig eine hohe biologische Aktivität aufweisen. Hinsichtlich der Größe des marinen Lebensraumes muss ein enormes Potential an Wirkstoffen im Meer verborgen sein. Dennoch stammen heute erst 10% der bekannten Naturstoffe aus dem Meer, obwohl marine Sekundärmetabolite verstärkt in das wirtschaftliche Interesse gelangen. Substanzen mit antibiotischer oder zytotoxischer Aktivität sind potentielle Kandidaten neuer pharmakologischer Wirkstoffe. Jedoch ist bis dato die Antibiotika-Forschung von Verbindungen terrestrischer Organismen den marinen Wirkstoffen stark überlegen. Klebstoffe, die unter Wasser aushärten, können Verwendung in der Zahnmedizin oder der Chirurgie finden. Des weiteren bietet der Einsatz von wuchshemmenden Stoffen eine ökologisch unbedenkliche Methode, Schiffsrümpfe gegen eine Anlagerungen von Tieren und Pflanzen zu schützen. Bisher musste auf schwermetallhaltige, giftige Antifouling-Beschichtungen zurückgegriffen werden. Letztlich bieten marine Naturstoffe funktionelle Lebensmittelzusatzstoffe, die im Trend des gesteigerten Gesundheitsbewusstseins vor allem in der Kosmetik-Industrie Verwendung finden.

4.2 Analytik lipophiler Extrakte mariner Streptomyceten

Im Rahmen eines Projektes der marinen Biotechnologie in Niedersachsen wurden Fettphasenextrakte von marinen Streptomyceten aus der Nordsee analysiert und auf neue interessante Verbindungen geprüft. Die Streptomycetenstämme wurden in den Arbeitskreisen von Prof. Dr. Laatsch der Universität Göttingen und Priv.-Doz. Dr. Lang der TU Braunschweig kultiviert und bislang nicht weiter klassifiziert. Die lipophilen Cyclohexanextrakte der fermentierten Meeresbakterien wurden von den Arbeitskreisen Laatsch und Lang zur Verfügung gestellt und mit Hilfe von GC/MS-Messungen untersucht. Um Informationen über funktionelle Gruppen von Extraktkomponenten, definierte Peakformen und somit eine gute gaschromatographische Trennung von Substanzen mit polaren Funktionen zu erhalten, wurden Derivatisierungsreaktionen der Extrakte vorgenommen. Substanzen mit freien Hydroxyfunktionen neigen zu unspezifischen Umlagerungsreaktionen, die durch den Verlust von Wasser eingeleitet werden. Daher wurden Alkohole anhand von MSTFA silyliert und freie Säuren mittels Diazomethan methyliert bzw. Carbonsäureester durch Einwirkung von TMSH in leichter identifizierbare Methylester überführt. Zur Bestimmung der Lage der Doppelbindung von ungesättigten Fettsäuren wurden DMDS-Addukte der Methylester hergestellt. Die erhaltenen Massenspektren der Extraktinhaltsstoffe wurden mit Literaturdaten aus Datenbanken verglichen.

Im Allgemeinen ergaben die Untersuchungen der Fettphasenextrakte, dass sie vorwiegend aus langkettigen, gesättigten und ungesättigten Fettsäuren bestehen. Die Säuren liegen sowohl unverzweigt als auch ω -1- und ω -2-Methyl-verzweigt vor. Darüber hinaus sind Aromaten, Diketopiperazine und Kohlenwasserstoffe neben Spuren von Terpenen (Tab. 4.1) häufiger Bestandteil der marinen Extrakte.

Tab. 4.1: Übersicht der identifizierten Extraktinhaltsstoffe; hervorgehoben wurden stark verbreitete oder ungewöhnliche Substanzen.

Stamm	Hauptextraktinhaltsstoffe
GW11/1124	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₂ –C ₁₉), 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dione
B6728	Aromaten, <i>N</i> -Acetyl- β -carbolin, gesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt C ₇ –C ₁₈)
GW7/2495	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₅ –C ₁₈), <i>N</i>-Phenethylamide , Diketopiperazine, 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dione
GW10/1811	Farnesen, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₅ –C ₁₈) Desthiogliotoxin, Squalen
GW52998b	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈)
B6728	Disaccharide
B7835	Gesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈)
B8005	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈)
B6006	Terpene, Aromaten, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈), Squalen
B7278a	Sesquiterpene, Kohlenwasserstoffe (C ₁₅ –C ₂₂), gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈)
B6728g	Calmenen, Kohlenwasserstoffe (C ₁₆ –C ₂₂), gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈)
GW52998a	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₇)
B7278b	Aromaten, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₇), <i>N</i> -Acetyl- β -carbolin
896/Maske2F	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₂₂)
896	Geosmin, Sesquiterpene, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt C ₁₄ –C ₁₈), Squalen
Hel11	Aromaten, <i>N</i> -Phenethylamine, <i>N</i>-Alkanoyltyramine , Diketopiperazine
Hel26.2a	Indol, Diketopiperazine, gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₁ –C ₁₉)

Fortsetzung **Tab. 4.1**

Stamm	Hauptextraktinhaltsstoffe
Hel45	Kohlenwasserstoffe (C ₁₄ –C ₂₇), gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₂ –C ₁₈), Diketopiperazine, α -/ β -Tocotrienol
GK132P1	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈)
Mask7	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₂₀)
B1010	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₈), Aromaten, ϵ-Alkanolide , γ -Alkanolide?, Squalen
B101	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₃ –C ₁₈)
GW48/1497	Gesättigte und ungesättigte Fettsäuren (n- bzw. ω -1/ ω -2-Methyl-verzweigt; C ₁₄ –C ₁₉)

4.3 Strukturaufklärung und Synthese von Caprolactonen aus dem Streptomycetenstamm B1010

Der von dem Arbeitskreis Laatsch zur Verfügung gestellte lipophile Extrakt des marinen Streptomyceten B1010 zeigte in GC/MS-Untersuchungen auf den ersten Blick lediglich die üblichen Extraktinhaltsstoffe wie unverzweigte, bzw. ω -1- und ω -2-Methyl-verzweigte Fettsäuren und Kohlenwasserstoffe. Die Fettsäuren kamen gesättigt und ungesättigt vor (Abb. 4.1).

Darüber hinaus wurden Substanzen entdeckt, die aufgrund ihres Massenspektrums auf eine Lactonstruktur hinwiesen. Die beiden mengenmäßig größten Substanzen besaßen ein Molekülgewicht von 198 amu (**68a**) bzw. 212 amu (**68b**). Signifikant waren die doppelte Abspaltung von Wasser vom Molekülion, das Molekülfragmente $m/z = 113$ und das Basision $m/z = 85$. Durch Vergleiche von Literatur- und Messdaten wurden 6-alkylierte Caprolactone als wahrscheinliche Struktur in Betracht gezogen. Das Fragment $m/z = 113$ entsprach dem zyklischen Grundkörper, der durch Abspaltung der Alkylseitenkette generiert wurde. Das Basision $m/z = 85$ entsprach einer Eliminierung von CO aus dem Fragmention $m/z = 113$ (Abb. 4.2).

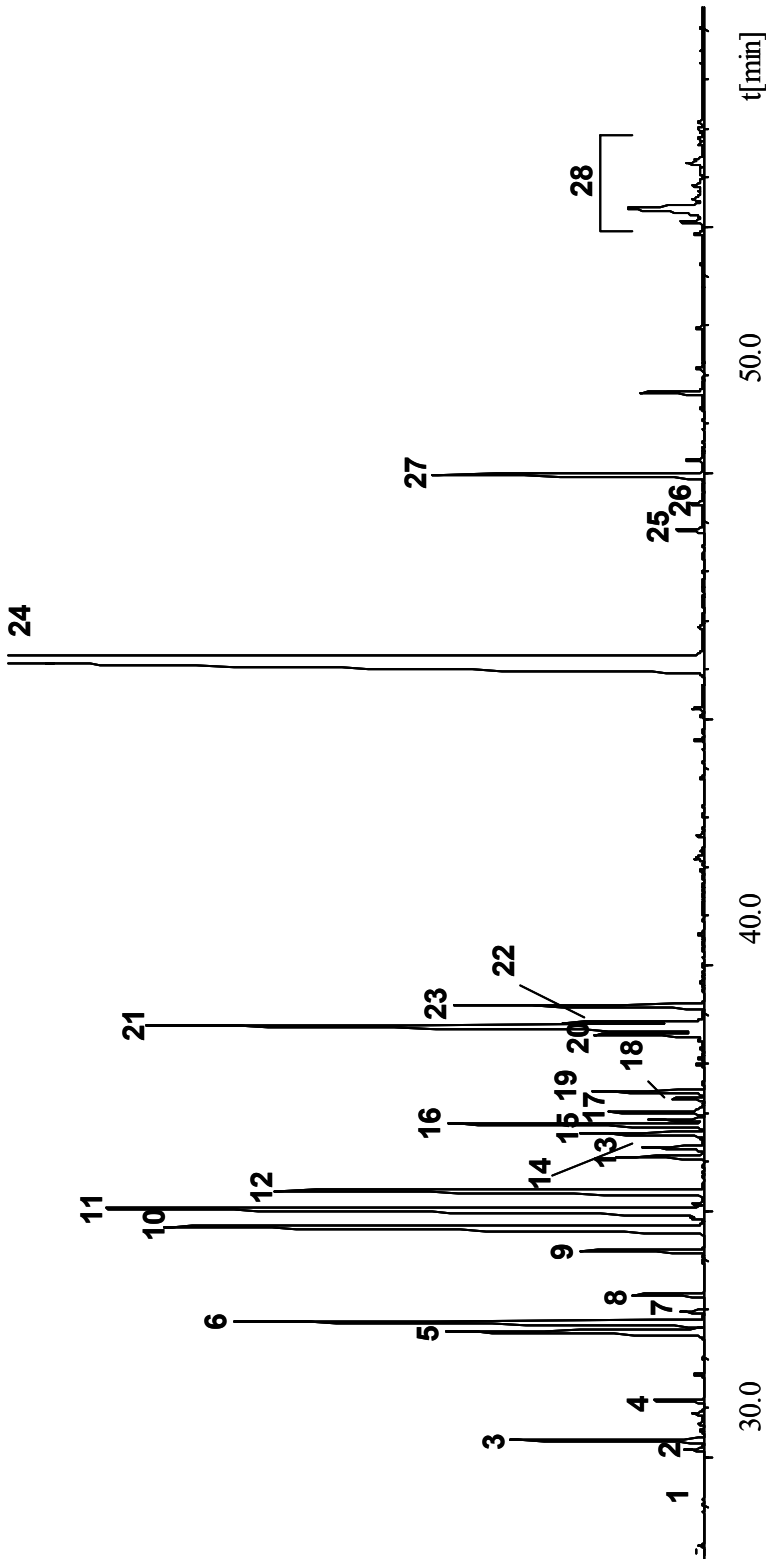


Abb. 4.1: Totalionenstromchromatogramm, methylierter (TMSH) Fettphasenextrakt B1010 (Lang). BPX-5, 50°C-5°C/min-320°C.

- (1) 10-Methylundecan-6-olid, (2) 10-Methyldodecan-6-olid, (3) Methyl-12-methyltridecanoat, (4) Methyl-n-tetradecanoat, (5) Methyl-13-methyltetradecanoat, (6) Methyl-12-methyltetradecanoat, (7) Methylpentadecenoat, (8) Methyl-n-pentadecanoat, (9) Methylhexadecenoat, (10) Methyl-14-methylpentadecanoat, (11) Methylhexadecenoat, (12) Methyl-n-hexadecanoat, (13, 14) Methylheptadecenoat, (15) Methyl-15-methylhexadecanoat, (16) Methyl-14-methylhexadecanoat, (17) Methylheptadecenoat, (18) Methyl-n-heptadecanoat, (19) Phthalat, (20) Methyl-octadecadienoat, (21, 22) Methyl-octadecenoat, (23) Methyl-n-octadecanoat, (24) Phthalat, (25) Tetrahydroqualen, (26) Dihydroqualen, (27) Squalen, (28) Steroide.

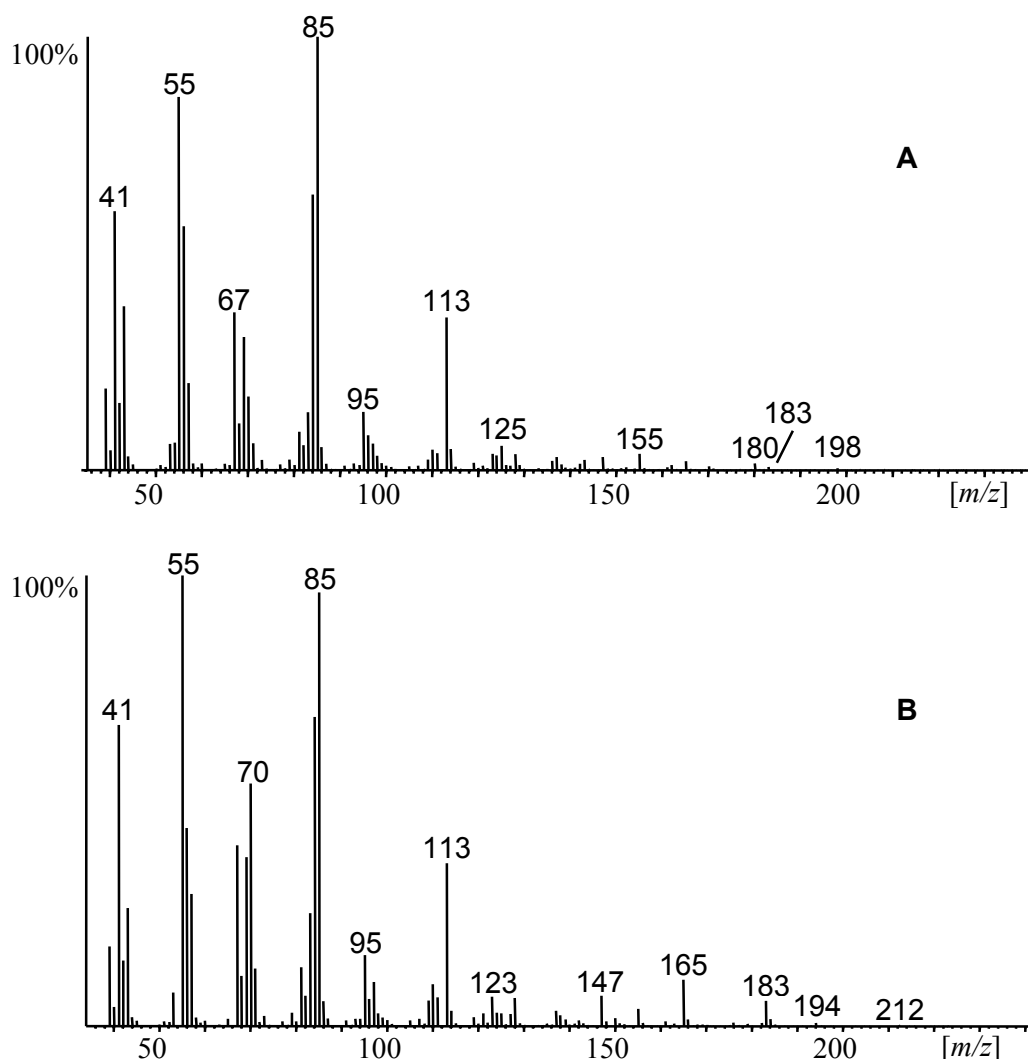


Abb. 4.2: Massenspektren der Naturstoffe A: **68a** und B: **68b**

Ein weiteres Indiz für eine ϵ -alkanolide Struktur lieferte die Derivatisierung des Streptomyccetenextraktes B1010 mit TMSH. TMSH transformiert freie Säuren und Carbonsäureester in ihre korrespondierenden Methylester. In diesem Fall wurden die zyklischen Ester **68a** und **68b** geöffnet und in 6-Hydroxymethylester überführt, die nach anschließender Umsetzung mit MSTFA anhand ihrer silylierten Derivate identifiziert werden konnten.

Die Massenspektren der natürlichen Caprolactone **68a** und **68b** schlossen eine unverzweigte Seitenkette aus. So fiel bei **68b** eine Abspaltung von 29 amu vom Molekülion auf. Dies entsprach einer Ethylgruppe, die bevorzugt an einer Methylverzweigung in ω -2-Position des Kohlenstoffgerüsts auftritt. Das Massenspektrum des Caprolactons **68a** hingegen deutete aufgrund eines intensivierten Ions $M^+ - 43$, das durch Abspaltung der Isopropylgruppe verstärkt generiert wird, auf eine ω -1-Verzweigung der Alkylseitenkette (Abb. 4.3).

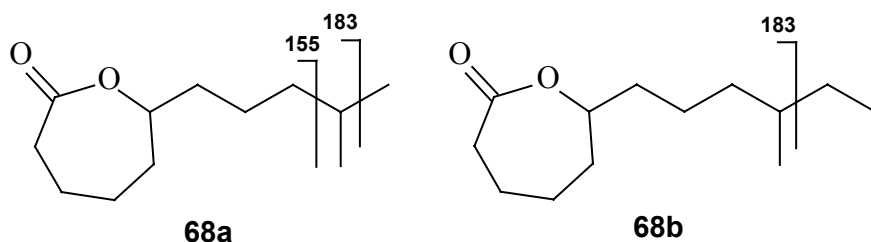


Abb. 4.3: Fragmentierung der Seitenkette der ϵ -Alkanolide **68a** und **68b**

Aufgrund der vorangegangenen Überlegungen wurde vermutet, dass es sich bei dem Naturstoff **68a** um 10-Methylundecan-6-olid und bei **68b** um 10-Methyldodecanolid handelt. Unterstützt wurden diese Rückschlüsse durch die verbreitete Existenz von ω -1- und ω -2-Methyl-verzweigten Fettsäuren im lipophilen Extrakt des marinen Streptomycetenstammes. Sie könnten durch interne Oxidation, Kettenabbau und Zyklisierung biosynthetische Vorläufer der Lactone sein.

4.3.1 Synthese der Caprolactone

Um die Strukturen der Naturstoffe **68a** und **68b** zu belegen, wurde eine Synthese der vorgeschlagenen Verbindungen durchgeführt. Retrosynthetisch sind die Caprolactone in einer Baeyer-Villiger-Oxidation aus den 2-Alkylcyclohexanonen **69** herzustellen (Abb. 4.4).

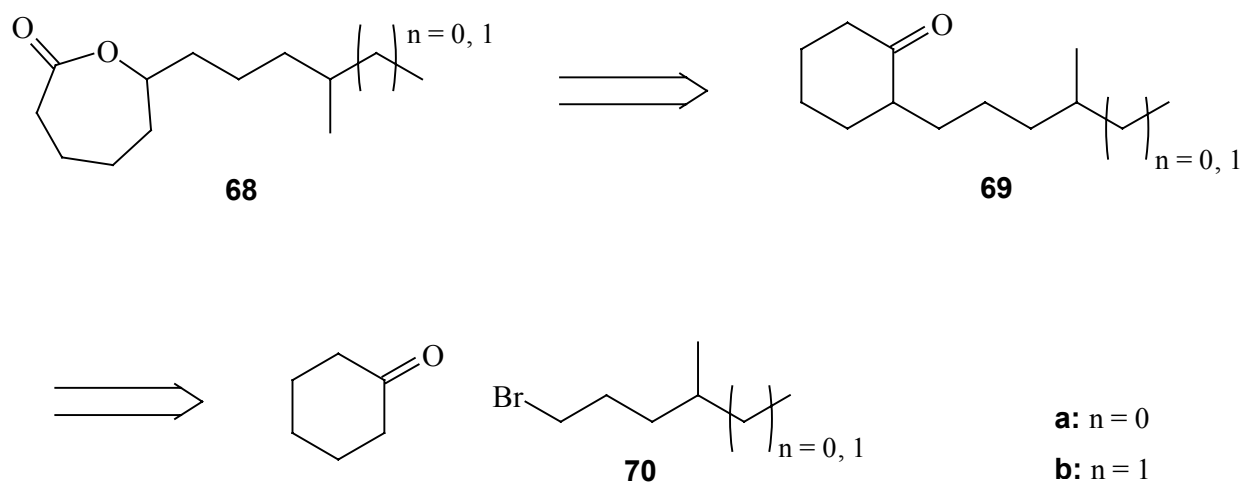


Abb. 4.4: Retrosynthese der ϵ -Alkanolide **68a** und **68b**

4.3.2 Symmetrische Synthese der ϵ -Alkanolide

Vorerst wurde eine symmetrische Synthese der Caprolactone angestrebt. Das Bromid **70b**, das zur Alkylierung von Cyclohexanon benötigt wurde, wurde durch Hydroborierung von 4-Methylhex-1-en, oxidative Aufarbeitung zum Alkohol und anschließende Bromierung mittels Br_2 und PPh_3 erhalten. 4-Methylpentylbromid (**70a**) war kommerziell erhältlich (Abb. 4.5).

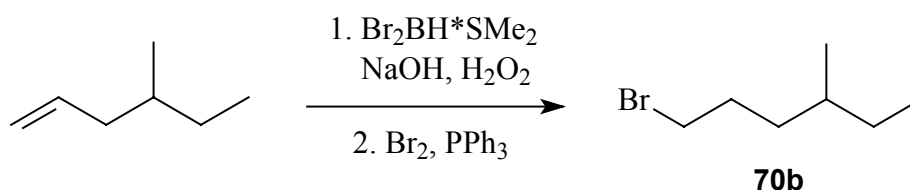


Abb. 4.5: Synthese von 4-Methylhexanbromid (**70b**)

Cyclohexanon wurde in siedendem *tert.*-Butanol mit Kalium-*tert.*-butanolat und den entsprechenden Bromiden **70** in die 2-Alkylcyclohexanone **69** überführt. Aus **69a** und **69b** wurden anschließend in einer Baeyer-Villiger-Oxidation mit *m*-Chlorperbenzoesäure die Caprolactone **68a** und **68b** generiert (Abb. 4.6).

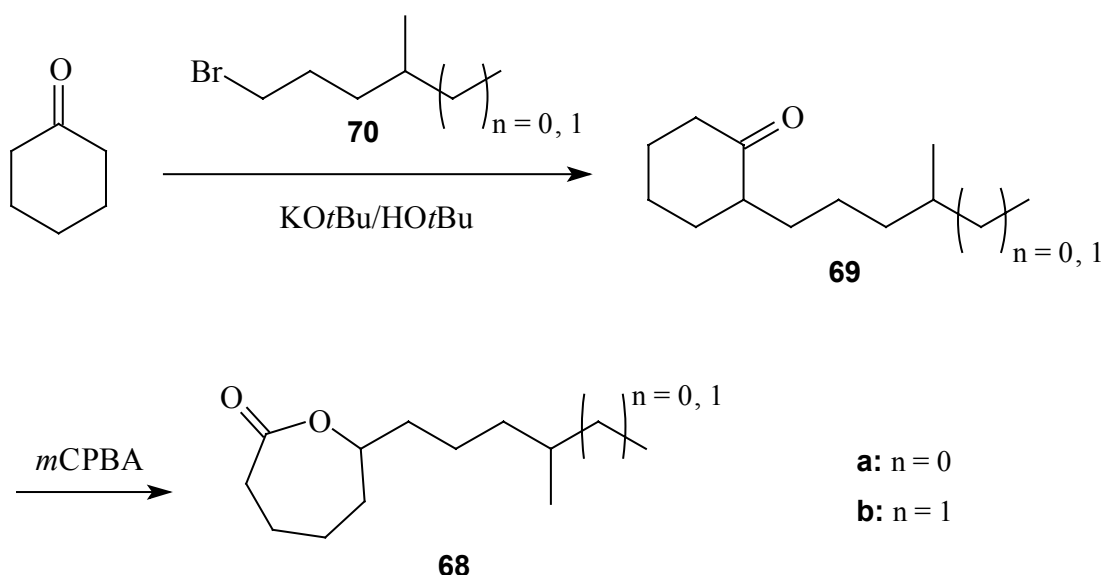


Abb. 4.6: Symmetrische Synthese der Caprolactone **68a** und **68b**

Ein Vergleich der Massenspektren und der Retentionszeiten der synthetischen ϵ -Alkanolide **68** und der Naturstoffe des Fettphasenextraktes bestätigte die Strukturvorschläge.

4.3.3 Asymmetrische Synthese der ϵ -Alkanolide

Nach der Identifizierung der natürlichen 6-Alkyl-6-alkanolide **68a** und **68b** wurden ihre absoluten Konfigurationen bestimmt. Um eine eindeutige Zuordnung der absoluten Konfiguration zu gewährleisten, musste eine asymmetrische Darstellung der Lactone erfolgen. 10-Methylundecan-6-olid (**68a**) weist ein Asymmetriezentrum in 6-Position auf, während 10-Methyldodecan-6-olid (**68b**) darüber hinaus über ein weiteres in 10-Position verfügt. Die chirale Information zur asymmetrischen Synthese der Caprolactone (*R*)-**68a** und (6*R*)-**68b** wurde nach einer Methode von Meyers et al. in die Moleküle eingeführt.⁷⁸ Meyers erzielte durch die Verwendung chiraler Lithiumenamine 2-Alkylcyclohexanone in hohen Enantiomerenüberschüssen. Das benötigte Cyclohexanonimin **71** synthetisierte er ausgehend von (*S*)-Phenylalanin. Zuerst wurde Phenylalanin methyliert und anschließend mit NaBH₄ zum (*S*)-Phenylalinol reduziert. Phenylalinol wurde mit MeI in Gegenwart von KH methyliert und das resultierende (*S*)-2-Amino-1-methoxy-3-phenylpropan mit Cyclohexanon zum Cyclohexanonimin **71** kondensiert.⁷⁸ Deprotonierung mittels LDA generierte das chirale Lithiumenamin. Das Lithiumkation bildet zusammen mit dem internen Methoxyliganden ein rigides Fünfringsystem und beeinflusst somit die Angriffsmöglichkeit des Alkylhalogenides (Abb. 4.7).

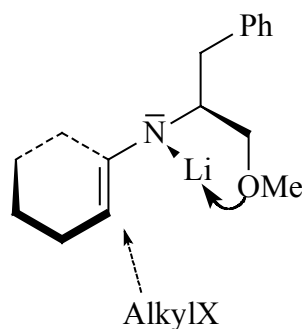


Abb. 4.7: Dirigierender Effekt des chiralen Lithiumenamins

Das Imin **71** wurde analog Meyers synthetisiert und anschließend mit den Bromiden **70a** und **70b** umgesetzt. Durch sofortiges saures Verseifen des Rohproduktes mit Weinsäure konnte (*R*)-**69a** bzw. (6*R*)-**69b** direkt aus dem Cyclohexanonimin **71** gewonnen werden. Die anschließende Baeyer-Villiger-Oxidation machte (*R*)-**68a** (ee = 93%) und (6*R*)-**68b** (ee = 91%) zugänglich (Abb. 4.8). Bei der Baeyer-Villiger-Oxidation bleibt die Konfiguration des chiralen Zentrums erhalten.

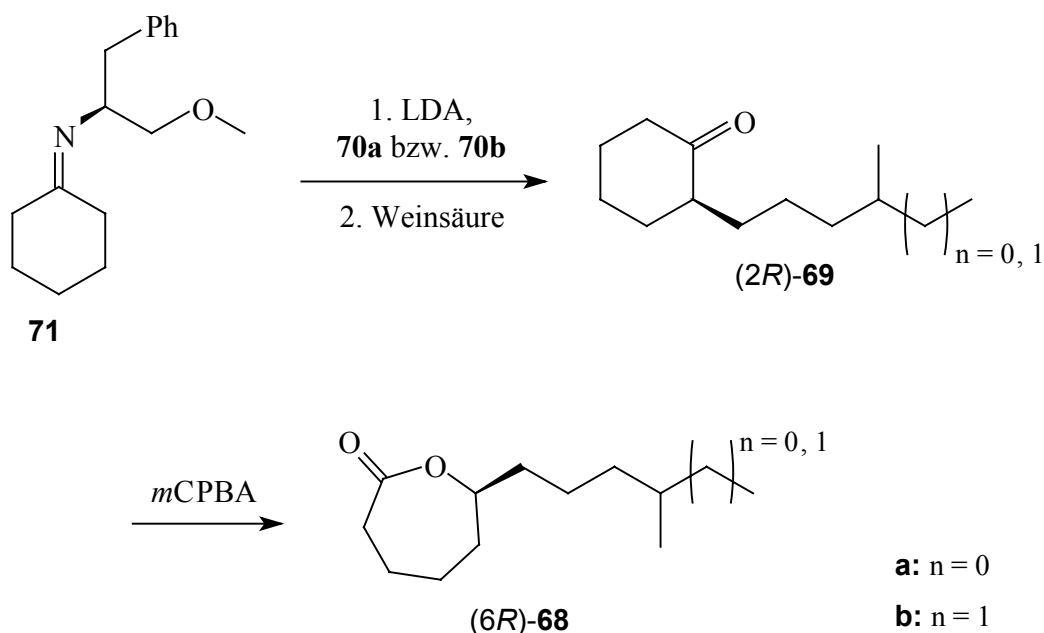
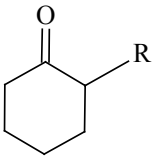
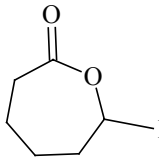


Abb. 4.8: Asymmetrische Synthese der Caprolactone (*R*)-**68a** und (*R*)-**68b**

Nach Meyers generiert der Einsatz des (*S*)-Imins **71** die (*2R*)-Konfiguration bei der Darstellung der 2-Alkylcyclohexanone **69**. Die folgende Baeyer-Villiger-Oxidation verlief unter Retention der Konfiguration, so dass (*R*)-10-Methylundecan-6-olid ((*R*)-**68a**) und (*6R*)-10-Methyldodecan-6-olid ((*6R*)-**68b**) gewonnen wurden. Dieses Ergebnis wurde durch einen Vergleich der Drehwerte von Literaturdaten und der synthetisierten (*R*)-Isomere (*R*)-**68a** und (*6R*)-**68b** unterstützt (Tab. 4.2).

Tab. 4.2: Übersicht der Drehwerte von 2-Alkylcyclohexanonen und Alkan-6-oliden

R =						
		ee [%]	$[\alpha]^{20}_D$ (c, sol)		ee [%]	$[\alpha]^{20}_D$ (c, sol)
Et ⁷⁹	(<i>R</i>)	≥ 98	− 24 (3, CHCl ₃)	(<i>S</i>)	95	− 6.5 (2, CHCl ₃)
<i>i</i> -Pr ⁷⁹	(<i>S</i>)	96	− 49 (2, CHCl ₃)	(<i>R</i>)	≥ 98	− 15 (2, CHCl ₃)
Allyl ⁷⁹	(<i>S</i>)	≥ 98	− 10 (2, CHCl ₃)	(<i>R</i>)	≥ 98	− 22 (2, CHCl ₃)
4-Methylpentyl	(<i>R</i>)		+ 2.1 (2.2, Et ₂ O)	(<i>R</i>)	93	− 1.2 (3.2, Et ₂ O)
4-Methylhexyl	(2 <i>R</i> ,4 <i>RS</i>)		+ 9.5 (0.2, Et ₂ O)	(6 <i>R</i> ,10 <i>RS</i>)	91	− 33.4 (3.4, Et ₂ O)
(<i>S</i>)-4-Methylhexyl	(2 <i>R</i> ,4 <i>S</i>)		+ 16.2 (2.2, Et ₂ O)	(6 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)	94	− 20.1 (2.1, Et ₂ O)

Neben der asymmetrischen Synthese des (6*R*)-Dodecanolides (6*R*)-**68b** mussten darüber hinaus C-10-Stereoisomere hergestellt werden. Ausgehend von kommerziell erhältlichem enantiomerenreinen (*S*)-2-Methylbutanol wurde (*S*)-4-Methylhexylbromid ((*S*)-**70b**) generiert. (*S*)-2-Methylbutanol wurde in das Bromid (*S*)-**72** und anschließend mit Diethylmalonat unter basischen Bedingungen in das 2-Alkylmalonat (*S*)-**73** überführt. Eine Krapcho Deethoxycarbonylierung von (*S*)-**73** und LiAlH₄-Reduktion des resultierenden (*S*)-4-Methylhexansäureethylesters ((*S*)-**74**) machte (*S*)-4-Methylhexanol zugänglich. (*S*)-4-Methylhexanol wurde mit Br₂ und PPh₃ in das gewünschte (*S*)-Bromid (*S*)-**70b** (ee > 99%) transformiert (Abb. 4.9).

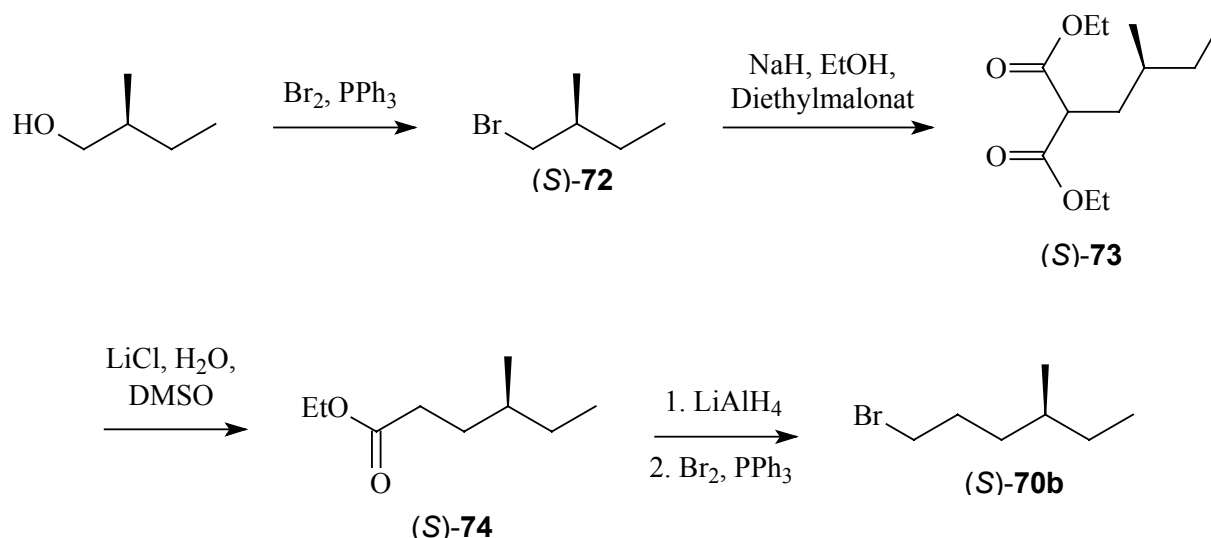
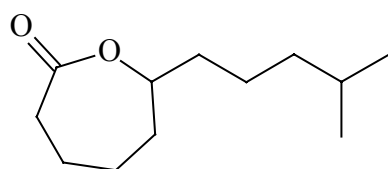


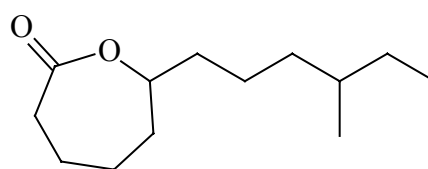
Abb. 4.9: Darstellung des Synthesebausteines (*S*)-1-Brom-4-methylhexan (*S*)-**70b**

Das optisch aktive Bromid (*S*)-**70b** wurde zum einen in der symmetrischen 2-Alkylierung von Cyclohexanon und zum anderen in der enantioselektiven Variante von Meyers eingesetzt. Durch eine abschließende Baeyer-Villiger-Oxidation konnten somit (6*RS*,10*S*)-Stereoisomere (10*S*)-**68b** und das reine (6*R*,10*S*)-Enantiomer (*R,S*)-**68b** erhalten werden ((*R,S*)-**68b**: ee = 94%).

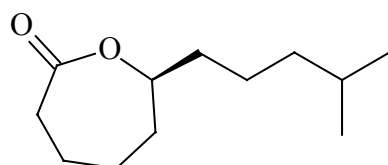
Es wurden neben den racemischen Caprolactonen **68a** und **68b** durch asymmetrische Reaktionsführungen die (6*R*,10*RS*)- und (6*RS*,10*S*)-Diastereomere (6*R*)-**68b** und (10*S*)-**68b** bzw. das (6*R*,10*S*)-Enantiomer (*R,S*)-**68b** gezielt gewonnen (Abb. 4.10). Sie ermöglichten eine eindeutige Bestimmung der absoluten Konfiguration der natürlichen Caprolactone **68**.



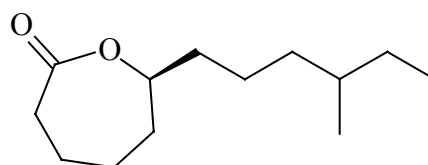
68a



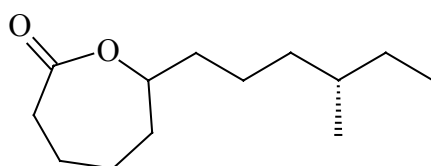
68b



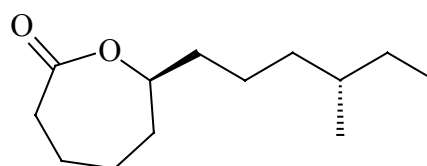
(R)-68a



(6R)-68b



(10S)-68b



(R,S)-68b

Abb. 4.10: Übersicht der synthetisierten Caprolactone **68**

4.3.4 Gaschromatographische Untersuchungen der Caprolactone an chiraler Phase

Um die absolute Konfiguration der natürlichen Caprolactone **68** zu bestimmen, wurden gaschromatographische Untersuchungen mit einer chiralen Phase durchgeführt. Ein Vergleich der Retentionszeiten der Referenzsubstanzen **68** und der Naturstoffe erlaubte die eindeutige Identifizierung der natürlichen ϵ -Alkanolide **68** (Abb. 4.11).

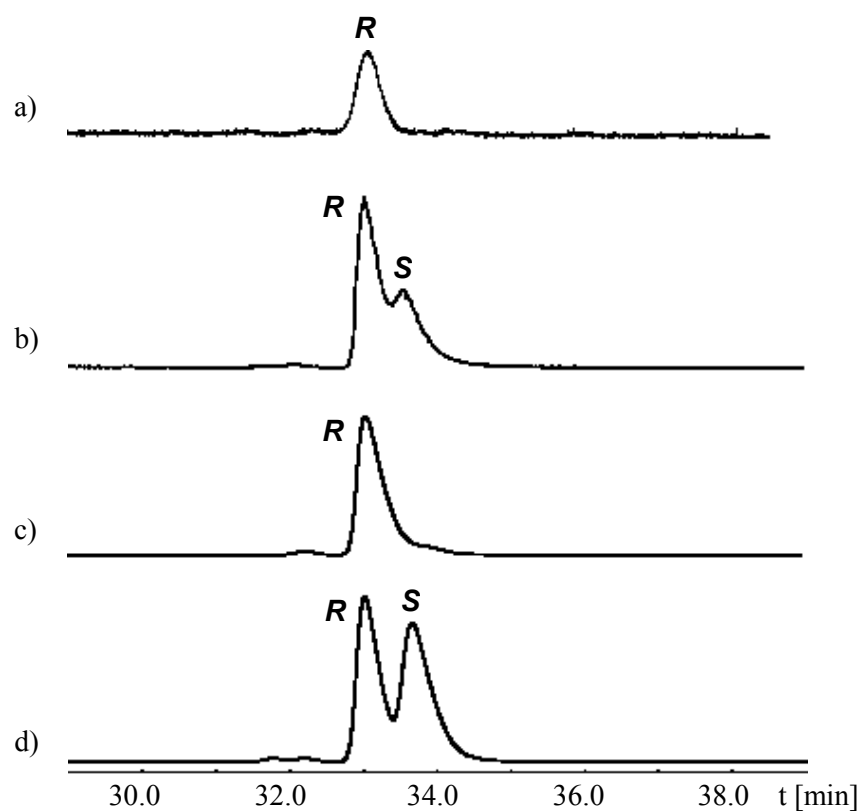


Abb. 4.11: GC-Untersuchungen von ϵ -Alkanolid **68a** an chiraler Phase (DMP),
100°C-0.5°C/min-150°C-3°C/min-180°C

- a) Fettphasenextrakt des Streptomyccetenstammes B1010
- b) Co-Injektion Fettphasenextrakt / **68a**
- c) (*R*)-Undecanolid (*R*)-**68a**
- d) Undecanolid **68a**

Das natürliche 10-Methylundecan-6-olid (**68a**) des marinen Streptomyccetenstammes B1010 liegt enantiomerenrein in der (*R*)-Konfiguration vor.

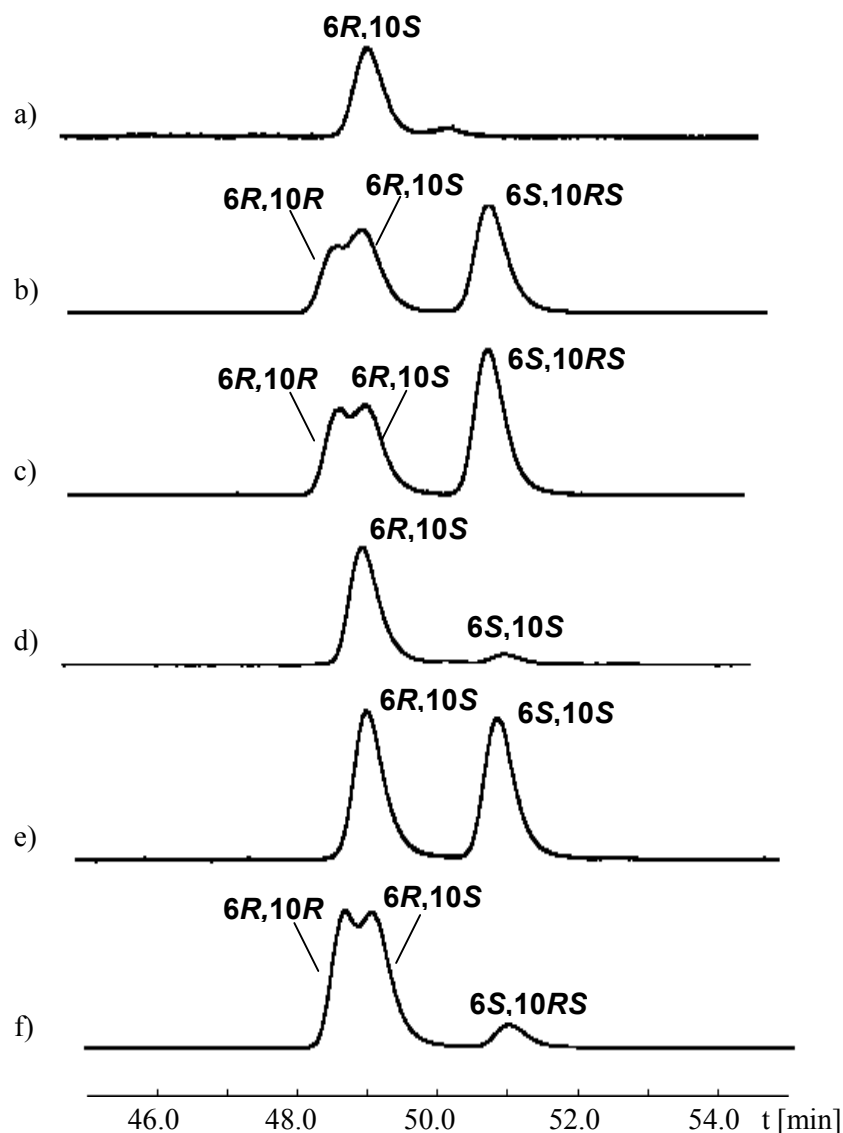


Abb. 4.12: Gaschromatographische Untersuchungen von Dodecanolid **68b** auf chiraler Phase (DMP),
100°C-0.5°C/min-150°C-3°C/min-180°C

- a) Fettphasenextrakt des Streptomyceten B1010
- b) Co-Injektion Fettphasenextrakt / **68b**
- c) Dodecanolid **68b**
- d) (6*R*,10*S*)-Dodecanolid (*R,S*)-**68b**
- e) (6*RS*,10*S*)-Dodecanolid (10*S*)-**68b**
- f) (6*R*,10*RS*)-Dodecanolid (6*R*)-**68b**

Obwohl keine Trennung der (6*S*)-Isomere des Dodecanolides **68b** unter den verwendeten Bedingungen erzielt wurde, konnte dem Naturstoff **68b** die absolute Konfiguration (6*R*,10*S*) zugeordnet werden (Abb. 4.12).

4.3.5 Biologische Aktivität der Caprolactone

Die synthetischen Caprolactone (*R*)-**68a** und (*R,S*)-**68b** wurden einigen biologischen Aktivitätstests unterzogen. In der Arbeitsgruppe von Prof. Laatsch aus Göttingen wurde die Hemmung der Caprolactone **68** auf das Wachstum unterschiedlicher Organismen untersucht (Tab. 4.3).⁸⁰

Tab. 4.3: Ergebnisse der Hemmtests der Caprolactone **68**

	Hemmhofdurchmesser [mm], (<i>R</i>)- 68a , c = 0.5 mg	Hemmhofdurchmesser [mm] (6 <i>R</i> ,10 <i>S</i>)- 68b , c = 1.6 mg
<i>Staphylococcus aureus</i>	0	11
<i>Streptomyces olivaceus</i>	13	15
<i>Mucor mihei</i>	11	14
<i>Candida albicans</i>	0	11
<i>Bacillus subtilis</i>	0	0
<i>Escherichia coli</i>	0	0
<i>Chlorella vulgaris</i>	11	15
<i>Chlorella sorokiniana</i>	12	22
<i>Scenedesmus subspicatus</i>	11	20

Die Durchmesser der Hemmhöfe waren aufgrund der unterschiedlich eingesetzten Konzentrationen der Caprolactone nicht absolut vergleichbar. Als Tendenz lässt sich festhalten, dass die Caprolactone (*R*)-**68a** und (*R,S*)-**68b** gegen Mikroorganismen lediglich eine schwache Aktivität aufwiesen, während gegen Mikroalgen eine moderate Hemmung bestand. Bei den Hemmtests der Organismen *St. aureus* und *C. albicans* waren deutliche Unterschiede in der Aktivität der beiden ϵ -Alkanolide zu verzeichnen.

Darüber hinaus wurde von Prof. Beil der Medizinischen Hochschule Hannover die Aktivität der Caprolactone **68** gegen Tumorzellen untersucht. Er analysierte die zytostatisch/zytotoxische Wirkung der Alkanolide (*R*)-**68a** und (*R,S*)-**68b** auf das Wachstum von Tumorzellen in vitro. Die Untersuchungen wurden gemäß der NCI-Richtlinien mit den Tumorzellen HM02 (Magenadenocarcinom), HepG2 (Lebercarcinom) und MCF7 (Mammarcarcinom) durchgeführt (Tab. 4.4).⁸¹ Es konnte eine vielversprechende Hemmwirkung der ϵ -Alkanolide (*R*)-**68a** und (*R,S*)-**68b** auf das Zellwachstum der getesteten Tumorzellen festgestellt werden.

Tab. 4.4: Ergebnisse zur Untersuchung des Zellwachstums von Tumorzellen.

GI50 = Konzentration, die eine halbmaximale Hemmung des Zellwachstums bewirkt

TGI = Konzentration, die eine vollständige Hemmung des Zellwachstums bewirkt

[µg/ml]	HM02		HepG2		MCF7	
	GI50	TGI	GI50	TGI	GI50	TGI
(<i>R</i>)- 68a	2.7	6.1	2.2	6.8	0.11	4.0
(<i>R,S</i>)- 68b	1.9	5.6	1.4	5.7	0.12	2.6

Neben der zytotoxischen Wirkung auf Tumorzellen wurde eine Analyse des Zellzyklus von Lebercarcinomzellen (HepG2) unter Einfluss von (*R,S*)-**68b** durchgeführt. Das eukaryontische Zellwachstum ist gekoppelt an die DNA-Replikation und lässt sich in vier unterschiedliche Hauptphasen einteilen. Die erste Phase wird als G1-Phase bezeichnet. Sie beschreibt den Zeitraum zwischen der Zytokinese und der DNA-Synthese. Ihr folgt eine Phase (S-Phase), in der die DNA synthetisiert wird. Die anschließende G2-Phase stellt den Zeitraum zwischen der DNA-Synthese und der Mitose dar. Der Zellzyklus ist nach der M-Phase, in der die Mitose durchgeführt wird, beendet.

Die Untersuchungen von Prof. Beil lassen sich wie folgt zusammenfassen: Durch Einwirkung von (6*R*,10*S*)-10-Methyldodecan-6-olid (*R,S*)-**68b** wurde die G1-Phase der Lebercarcinomzellen verlängert und die Zellzahl in der S-Phase reduziert. Somit wirkt (*R,S*)-**68b** G1 arretierend. Eine unspezifische zytotoxische Wirkung konnte nicht detektiert werden. Unter Einwirkung von (*R,S*)-**68b** fand keine Hochregulierung der Zellzyklusproteine p53, cyclin E und p21 statt, so dass der Wirkmechanismus unbekannt bleibt.

4.4 Isolierung und Identifizierung von Diketopiperazinen aus GW11/1124

4.4.1 Analytik

Der Fettphasenextrakt des marinen Streptomyceten GW11/1124 aus dem Arbeitskreis Laatsch wies hauptsächlich eine Vielzahl von Fettsäuren auf. Die Fettsäuren kamen gesättigt, ungesättigt, Methyl-verzweigt (ω -1- bzw. ω -2-) und unverzweigt vor. Die Länge der Fettsäuren variierte von C₁₂ bis C₁₈ (Abb. 4.13). Bei GC/MS-Untersuchungen des

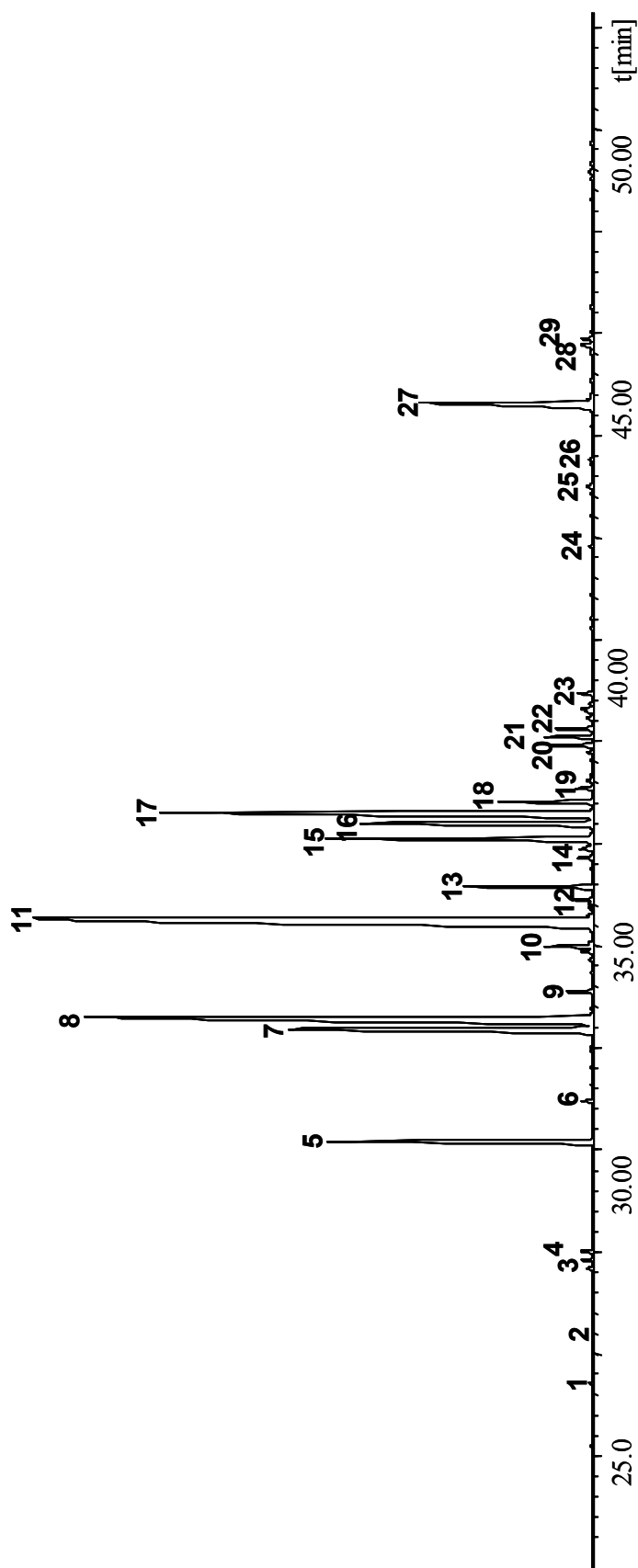


Abb. 4.13: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Extrakt GW11/1124 (Laatsch), BPX-5, 25m, 50°C-5°C/min-320°C.

- (1) Methyl-10-methylundecanoat, (2) Methyl-n-dodecanoat, (3) Methyl-11-methyldodecanoat, (4) Methyl-10-methyldodecanoat, (5) Methyl-12-methyltridecanoat, (6) Methyl-n-tetradecanoat, (7) Methyl-13-methyltetradecanoat, (8) Methyl-12-methyltetradecanoat, (9) Methyl-n-pentadecanoat, (10) Methylhexadecenoat, (11) Methyl-14-methylpentadecanoat, (12) Methylhexadecenoat, (13) Methyl-n-hexadecanoat, (14) Ethylhexadecanoat, (15) Methylheptadecenoat, (16) Methyl-15-methylhexadecanoat, (17) Methyl-14-methylhexadecanoat, (18) Methyl-n-heptadecanoat, (19) Methylheptadecenoat, (20, 21) Methyl-octadecanoat, (22) Methyl-15-methylheptadecanoat, (23) Methyl-octadecanoat, (24) (Z)-3-Benzyl-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion, (25) Dimethyl-dike-topiperazin, (26) (E)-3-Benzyliden-6-isobutyl-1-methylpiperazin-2,5-dion, (27) (3Z,6E)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion, (28) Phthalat, (29) 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dione.

Rohextraktes fiel des Weiteren eine unbekannte Substanz **75** als Hauptkomponente auf, die von Spurenkomponenten mit verwandten Massenspektren begleitet wurde.

4.4.2 Massenspektroskopische Untersuchungen

Das Massenspektrum der unbekannten Substanz **75** verriet wenig über die strukturellen Merkmale des Naturstoffes. Es ist geprägt von dem Molekülion $M^+ = 270$, das gleichzeitig das Basision darstellt. Als sinnvolle Fragmentierungen sind eine Methylabspaltung ($M^+ - 15$) bzw. eine Propylabspaltung ($M^+ - 43$) vom Molekülion aus dem Massenspektrum abzuleiten (Abb. 4.14). Die geringen Intensitäten der Fragmentionen im niedrigmolekularen Bereich und das markante Molekülion ließen auf ein zyklisches System mit aromatischen Strukturen schließen.

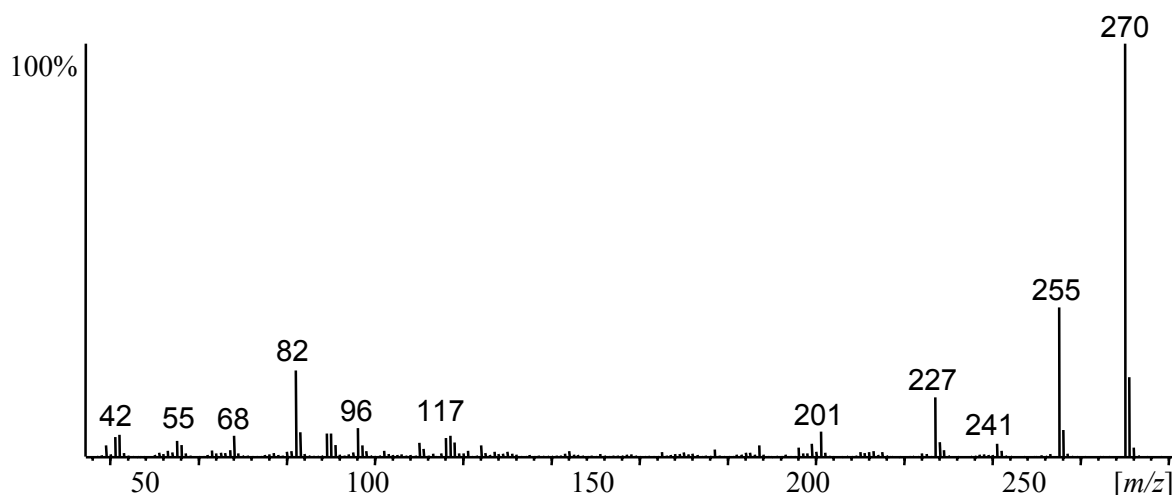


Abb. 4.14: Massenspektrum der nicht identifizierten lipophilen Extraktkomponente **75**

Hochauflösungsexperimente lieferten eine molekulare Zusammensetzung von $C_{16}H_{18}N_2O_2$. Demzufolge besitzt die Fettphasenkomponente neun Doppelbindungseinheiten. Da wiederholte Silylierungs- (MSTFA) und Methylierungsreaktionen (TMSH) negativ verliefen, konnte davon ausgegangen werden, dass der Naturstoff **75** keine freien Hydroxyfunktionen und keine Estergruppierungen beinhaltet. Es konnten lediglich kleinste Spuren einer einfach silylierten bzw. einfach methylierten Substanz in GC/MS-Untersuchungen detektiert werden. Somit konnten die vorhandenen Sauerstofffunktionalitäten des Naturstoffes **75** auf Keto-, Aldehyd-, Epoxy- oder Ethergruppierungen beschränkt werden. Hinsichtlich der Funktionalität der Stickstoffatome des Naturstoffes **75** konnten keine Aussagen getroffen

werden, da sich aufgrund einer geringen Reaktionsbereitschaft des Stickstoffs gegenüber den Derivatisierungsreagenzien ein Scheitern der Mikroreaktionen erklären ließe. Somit waren primäre bis tertiäre Amin- und Amidstrukturelemente denkbar.

4.4.3 Infrarotspektroskopie

Um mehr Hinweise über die Natur der funktionellen Gruppen des Naturstoffes **75** zu erhalten, wurden GC/IR-Messungen unternommen.

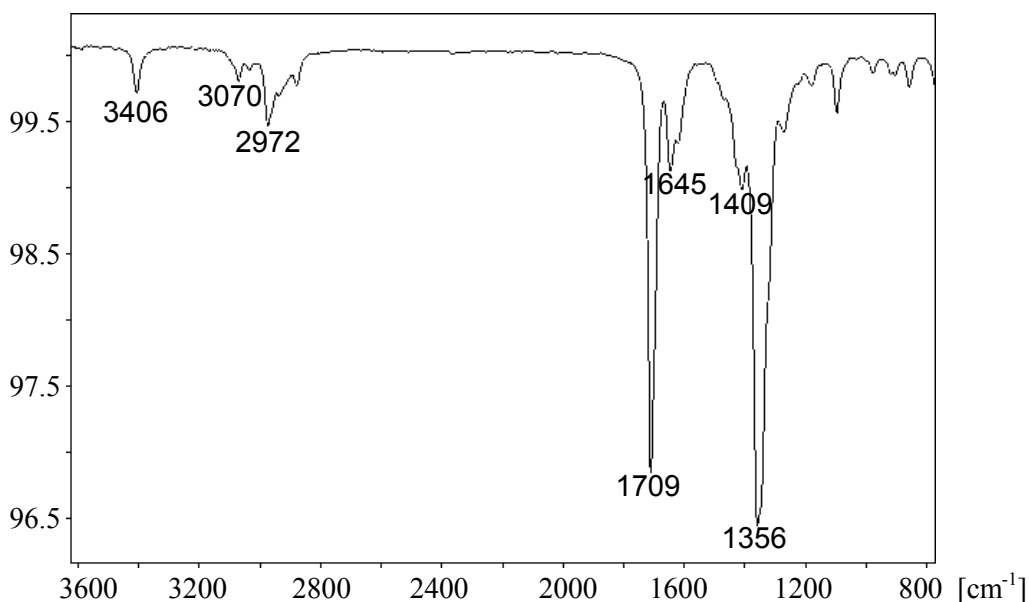


Abb. 4.15: IR-Spektrum des Naturstoffes **75**

Anhand des IR-Spektrums ließen sich folgende strukturelle Informationen ableiten (Ab. 4.15). Die Absorption bei 3406 cm⁻¹ entsprach einer NH-Schwingung, da die Möglichkeit der Schwingung einer OH-Valenz aufgrund der massenspektroskopischen Ergebnisse ausgeschlossen werden konnte. Die Bande bei 3070 cm⁻¹ bekräftigt die bereits durch HRMS- und MS-Experimente gewonnene Erkenntnis, das **75** olefinische bzw. aromatische Strukturmerkmale aufweist. Die starke Absorption bei 1709 cm⁻¹ ist durch die Existenz von Carbonylgruppen zu deuten. Die Bande bei 1356 cm⁻¹ ist relativ unspezifisch, könnte aber als Amid- bzw. Aminschiwingung interpretiert werden. Die Deutungen der Massenspektren konnten demnach durch die IR-Messungen bestätigt werden.

4.4.4 Isolierung

Anschließend wurde **75** aus dem Rohextrakt isoliert. Durch Dünnschichtchromatographie und folgender GC-Untersuchung wurde die entsprechende Fraktion identifiziert. Die Übertragung der Bedingungen der Dünnschichtchromatographie auf eine säulenchromatographische Trennung an Kieselgel führte zu einer Vorreinigung der Zielsubstanz **75**, die jedoch mit Fettsäurekomponenten weiterhin verschmutzt war. Daraufhin wurde der Rohextrakt vor der säulenchromatographischen Trennung einer Umsetzung mit TMSH unterzogen, um somit freie Säuren und Fettsäureglyceride in die entsprechenden Methylester zu überführen und besser abtrennen zu können. Die so gewonnene Substanz **75** wurde aus Ethylacetat umkristallisiert. Auf diese Weise konnte der Naturstoff **75** nahezu als Reinsubstanz isoliert werden, die ausreichend sauber für NMR-Untersuchungen war.

Letzten Endes konnte ein Einkristall des Naturstoffes **75** aus den aufkonzentrierten Fraktionen präparativer HPLC-Trennungen (CN-Phase) gezüchtet werden, mit dem Röntgenstrukturmessungen möglich waren.

4.4.5 NMR-spektroskopische Untersuchungen

Der mittels Säulenchromatographie und Umkristallisierung isolierte Naturstoff **75** wurde kernresonanzspektroskopisch untersucht. Es wurden mehrere zweidimensionale Messtechniken wie $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY, $^1\text{H},^1\text{H}$ -NOESY, $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY long range, HSQC und HMBC verwendet.

Anhand von $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY-Messungen können Protonensignale zugeordnet werden, die zwei bis drei Bindungen voneinander entfernt sind, d.h., Protonen an benachbarten Kohlenstoffatomen. Um Zusammenhänge längerer Strukturelemente zu erkennen, die z.B. über quartäre Kohlenstoffatome oder Heterokerne verlaufen, werden $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY long range- oder NOESY-Messungen verwandt. NOESY-Experimente beruhen auf Dipol-Dipol-Wechselwirkungen durch den Raum und ermöglichen den Nachweis von räumlicher Nachbarschaft von Protonen, während $^1\text{H},^1\text{H}$ -COSY long range-Untersuchungen die Signalzuordnung von Protonen erlauben, die durch vier oder fünf Bindungen voneinander getrennt sind.

HSQC- oder auch C,H-Korrelations-Experimente erleichtern durch die Kopplung von Protonen mit Kohlenstoffkernen über eine Bindung die C-Signalzuordnung bekannter H-Signale und umgekehrt. Dem gegenüber werden mittels der HMBC-Messtechnik Kopplungen über zwei oder drei Bindungen gemessen, so dass u.a. auch quartäre Kohlenstoffatome in einen strukturellen Zusammenhang gebracht werden können.

Die Ergebnisse der Untersuchungen sind in Tab. 4.5 und Tab. 4.6 dargestellt.

Tab. 4.5: Übersicht der zweidimensionalen H,H-Kopplungen bei unterschiedlichen Messtechniken, (C = COSY, N = NOSY, C-LR = H,H-COSY long rang)

			H-4	H-3', H-7'	H-4', H-6'	H-5'	H-1'	H-1''	H-2''	N-CH ₃	H-3''
			7.95	7.45- 7.41	7.41- 7.37	7.37- 7.29	6.99	5.49	3.79	3.29	1.09
			s, 1H	m, 2H	m, 2H	m, 1H	s, 1H	d, 1H	m, 1H	s, 3H	d, 6H
H-4	7.95	s, 1H			N			C-LR			
H-3', H-7'	7.45- 7.41	m, 2H			C	C	C-LR, N			N	
H-4', H-6'	7.41- 7.37	m, 2H	N	C		C	C-LR			N	
H-5'	7.37- 7.29	m, 1H		C	C		C-LR				
H-1'	6.99	s, 1H		C-LR, N	C-LR	C-LR		C-LR		N, C-LR	
H-1''	5.49	d, 1H	C-LR				C-LR		N, C	N, C-LR	C-LR, N
H-2''	3.79	m, 1H						N, C		N, C-LR	N, C-LR, C
N-CH ₃	3.29	s, 3H		N	N		N, C-LR	N, C-LR	N, C-LR		
H-3''	1.09	d, 6H						C-LR, N	N, C-LR, C		

Tab. 4.6: Übersicht der zweidimensionalen H,C-Kopplungen bei unterschiedlichen Messtechniken,
(QC = HSQC, BC = HMBC)

			H-4	H-3', H-7'	H-4', H-6'	H-5'	H-1'	H-1''	H-2''	N-CH ₃	H-3''
			7.95	7.45-7.41	7.41-7.37	7.37- 7.29	6.99	5.49	3.79	3.29	1.09
			s, 1H	m, 2H	m, 2H	m, 1H	s, 1H	d, 1H	m, 1H	s, 3H	d, 6H
C-5	157.7	s						BC			
C-2	157.5	s					BC			BC	
C-1''	134.8	d						QC	BC		BC
C-2'	133.3	s		BC							
C-3', C-7'	129.4	2d		BC, QC							
C-5'	128.6	d			BC	QC	BC				
C-4', C-6'	128.4	2d			QC	BC	BC				
C-6	128.0	s						BC		BC	
C-3	125.7	s									
C-1'	115.7	d			BC		QC				
N-CH ₃	31.1	q								QC	
C-2''	26.7	d						BC	QC		BC
C-3''	23.3	2q									QC, BC

Mittels der zweidimensionalen NMR-Untersuchungen konnten einige Strukturfragmente des Naturstoffes **75** identifiziert werden. Zum einen musste **75** eine 3-Methyl-1-butenstruktur aufweisen, die über ein quartäres Kohlenstoffatom mit dem Rest des Moleküls verknüpft ist. Darüber hinaus besitzt **75** ein symmetrisch aufgebautes aromatisches System und eine isolierte Methylgruppe, die aufgrund ihrer Verschiebung von 3.29 ppm an einem Stickstoffkern oder an einem Aromaten hängt. Die Präsenz von fünf quartären Kohlenstoffatomen erschwerte die Versuche, die Strukturfragmente zu einem Molekül zu verknüpfen.

4.4.6 Röntgenstrukturmessung

Da die Struktur des Naturstoffes **75** mittels der angewandten spektroskopischen Methoden nicht geklärt werden konnte, wurde der Naturstoff durch präparative HPLC-Messungen an eine CN-Phase weiter aufgereinigt. Der gewonnene saubere Naturstoff kristallisierte zu einem Einkristall, der von Prof. Jones der Anorganischen Chemie der TU Braunschweig per Röntgenstrukturmessung analysiert werden konnte.

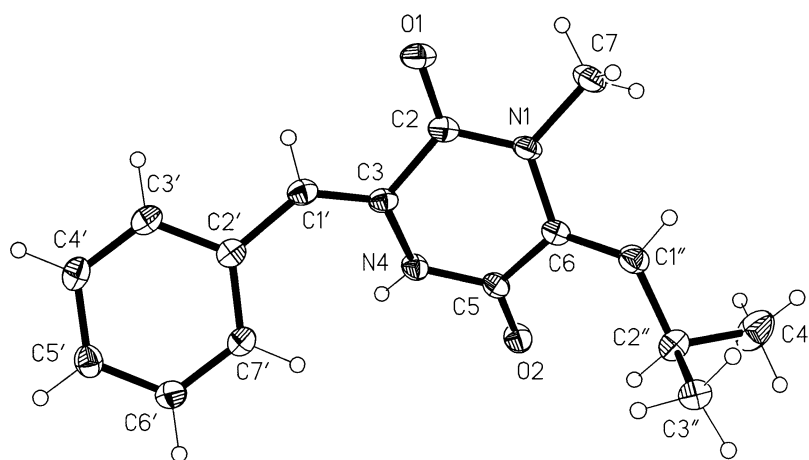


Abb. 4.16: Röntgenstrukturmessung des Naturstoffes **75**

Die Röntgenstrukturanalyse ermöglichte die Identifizierung des Naturstoffes **75** als 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion (Abb. 4.16).

4.4.7 Literaturvergleich

Bei 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion (**75**) handelt es sich um ein bereits bekanntes Diketopiperazin. Es wurde von Robins und Sefton aus *Streptomyces albus* isoliert und mittels NMR-Experimenten die (3*Z*,6*E*)-Konfiguration zugeordnet.⁸² Ein Vergleich ihrer NMR-Daten mit den erhaltenen Messdaten erlaubte ebenfalls die Bestimmung der (3*Z*,6*E*)-Konfiguration für den isolierten Naturstoff **75** aus dem Streptomycetenstamm GW11/1124 (Abb. 4.17).

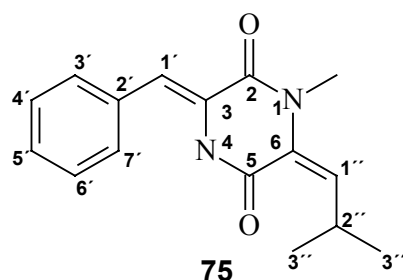


Abb. 4.17: (3*Z*,6*E*)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion (**75**)

Verbindung **75** ist die (6*N*)-methylierte isomere Form des Albonoursins (**78**), das bereits mehrfach in der Literatur behandelt wurde. Albonoursin (**78**) ist das natürliche (3*Z*,6*Z*)-Tetradehydroderivat des Diketopiperazins aus den Aminosäuren Leucin und Phenylalanin und wurde bereits in den 60-iger Jahren von Brown et al. und Khokholov et al. aus *Streptomyces albus* und *Streptomyces noursei* isoliert.^{83, 84} Es weist antibakterielle und zytotoxische Aktivität auf. Studien zur Biosynthese von Albonoursin wurden von Knazaki und Mitarbeitern durchgeführt. Ihr Versuchssystem war ein zellfreier Extrakt des Albonoursin produzierenden Stammes *Streptomyces albulus*, der die Transformation des Diketopiperazins Cyclo(L-Leu-L-Phe) (**76**) in **78** katalysiert.⁸⁵ Sie erkannten, dass vor der Bildung des Albonoursins (**78**) die Didehydrodiketopiperazine **77a** und **77b** als Zwischenstufen durchlaufen werden, die anschließend in **78** überführt werden (Abb. 4.18). Im Gegensatz zum biologisch aktiven Albonoursin (**78**) besitzen **77a** und **77b** keine physiologische Wirkung.

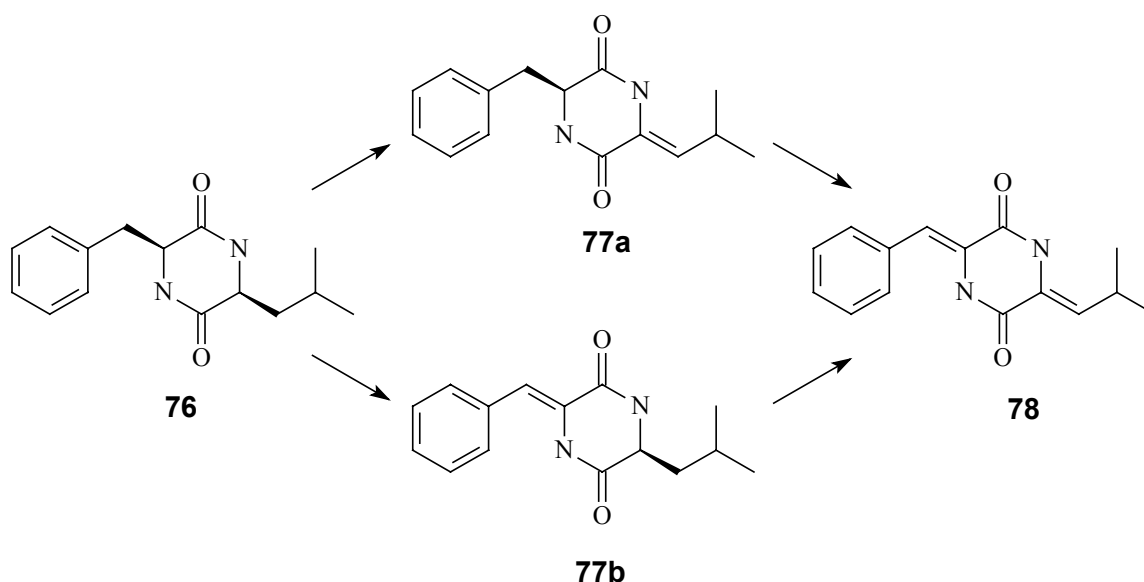


Abb. 4.18: Biosynthese von Albonoursin (**78**) aus Cyclo(L-Leu- L-Phe) (**76**)

Letztlich wurden von Shin und Mitarbeiter alle vier Stereoisomere des Tetradehydrodiketopiperazins **78** synthetisiert.⁸⁶

Eine Analyse der GC/MS-Daten des Fettphasenextraktes des marinen Streptomyceten erlaubte die Identifizierung der Spurenkomponenten, die aufgrund ihrer Massenspektren mit **75** strukturell verwandt waren. Neben der Hauptkomponente (3*Z*,6*E*)-**75** konnten ebenfalls drei weitere Stereoisomere des *N*-Methyltetradehydrodiketopiperazins **75** detektiert werden. Darüber hinaus existieren zwei Substanzen mit einem Molekülion von $M^+ = 272$. Aufgrund charakteristischer Basisionen, die durch die Abspaltung der Benzylseitenkette ($m/z = 181$) von **79a** bzw. durch McLafferty-Umlagerung und Abstraktion der Isobutylgruppe ($m/z = 216$) von **79b** erklärbar sind, konnten die beiden Komponenten als die Didehydrodiketopiperazine **79a** und **79b** identifiziert werden (Abb. 4.19).

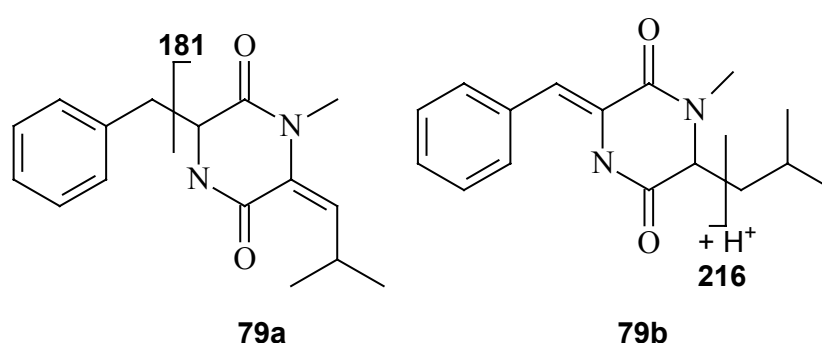


Abb. 4.19: Charakteristische Fragmentierung der Didehydrodiketopiperazine **79a** und **79b**

Über die Existenz der *N*-Methyldidehydrodiketopiperazine **79a** und **79b** als Naturstoffe ist bis dato in der Literatur noch nichts berichtet worden. Anhand der biosynthetischen Studien von Knazaki und Mitarbeitern sind sie jedoch als wahrscheinliche Zwischenprodukte der Biosynthese des (3*Z*,6*E*)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dions (**75**) anzunehmen. (6*N*)-Methylcyclo(Leu-Phe) konnte im Extrakt nicht nachgewiesen werden. Ebenso konnten keine *N*-unmethylierten Substanzen wie Albonoursin (**78**) oder seine teilhydrierten Derivate (**76**, **77**) detektiert werden (Abb. 4.20).

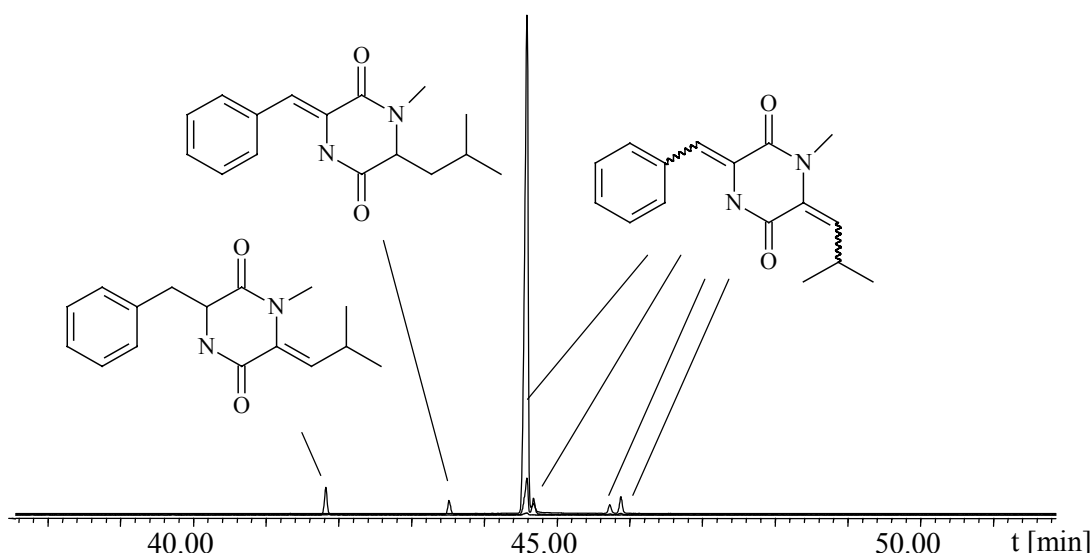


Abb. 4.20: Ausschnitt der Ionenspektren $m/z = 181$, 216 , und 270 des Fettphasenextraktes GW11/1124

4.5 Identifizierung von Glykosidbausteinen aus B6728

4.5.1 Massenspektrometrische Analyse

Laut GC/MS-Analyse enthielt der lipophile Extrakt des marinen Streptomyces B6728 aus dem Arbeitskreis Laatsch neben geringen Mengen von Spurenkomponenten zwei Hauptkomponenten **80** und **82** im Verhältnis 70 : 30. Die Massenspektren der beiden Verbindungen wiesen erhebliche Gemeinsamkeiten auf. Ihr Basision betrug $m/z = 115$ und wurde von einem starken Fragmentation $m/z = 87$ begleitet. Zwischen Basis- und Fragmentation lag demnach eine Massendifferenz von 28 amu, die einer CO-Eliminierung entsprechen könnte. Darüber hinaus schienen **80** und **82** aus zwei stabilen Struktureinheiten zu bestehen, da neben dem Basision $m/z = 115$ jeweils ein weiteres intensives Fragmentation auftrat. In Verbindung **80** betrug es $m/z = 111$ und in **82** $m/z = 113$. Auffällig war, dass die Summe aus Basision und Fragmentation $m/z = 111$ bzw. $m/z = 113$ dem höchstmolekularen detektierbaren Ion in den Massenspektren der Naturstoffe entsprach (**80** : $m/z = 225$, **82** : $m/z = 228$). (Abb. 4.20). Demzufolge war **80** eine ungesättigte Variante von **82**.

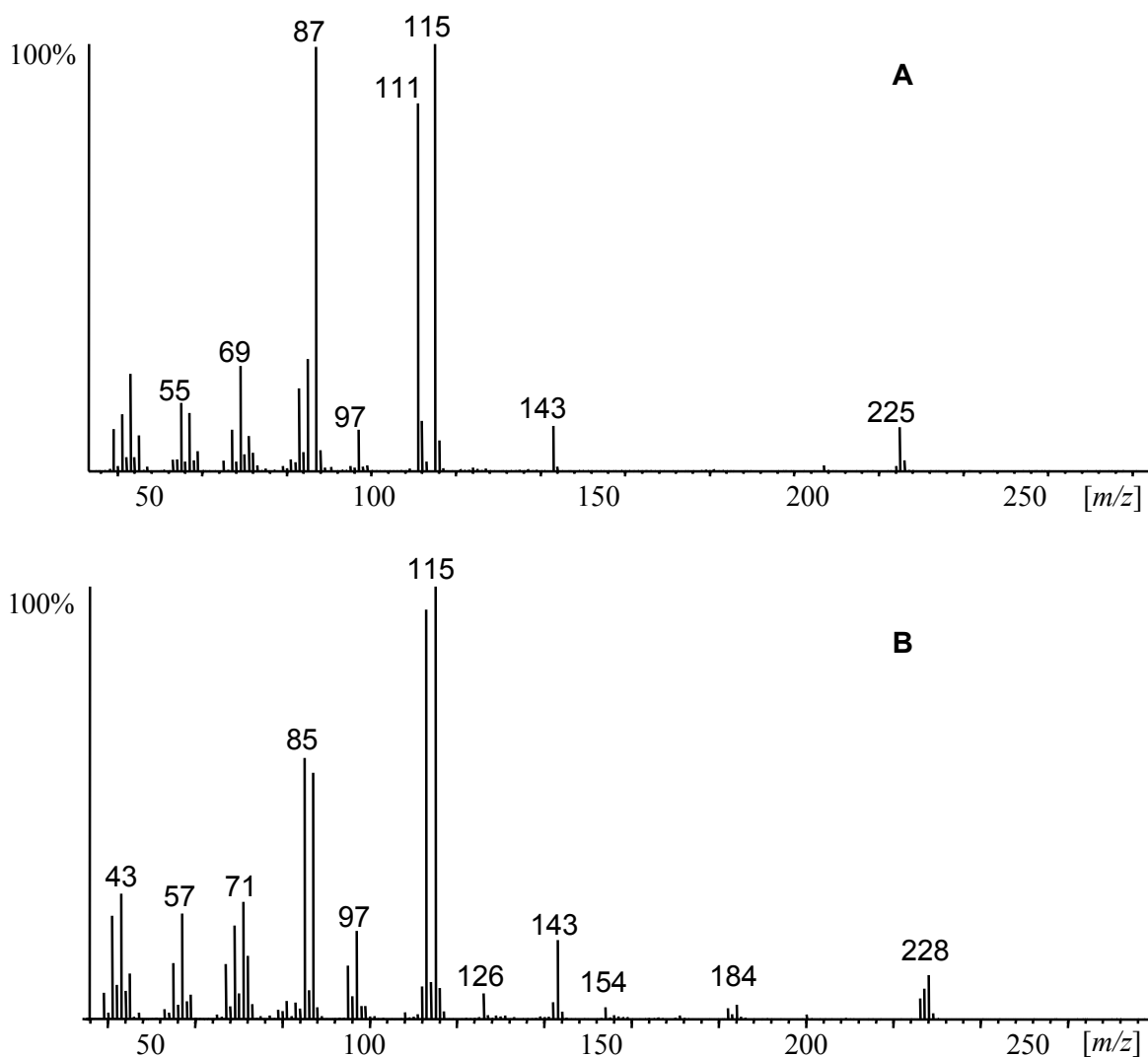


Abb. 4.20: Massenspektren A: der Hauptextraktkomponente **80**, B: der Nebenkomponeⁿte **82**

Da aufgrund der hohen Retentionszeit ($t > 30\text{min}$) davon auszugehen war, dass es sich bei $m/z = 225$ bzw. $m/z = 228$ nicht um die Molekülionen der Naturstoffe **80** und **82** handelte, wurde anhand von CI/MS-Messungen mittels Isobutan das Molekulargewicht der Hauptextraktkomponente **80** ermittelt. Es betrug 270 amu. HRMS-Experimente lieferten eine molekulare Zusammensetzung des Fragmentions $m/z = 225$ von $\text{C}_{12}\text{H}_{17}\text{O}_4$. Die Massendifferenz zwischen Fragmention $m/z = 225$ und dem Molekulargewicht betrug 45 amu, was einer Ethoxyabstraktion entsprach. Es ergab sich die Summenformel $\text{C}_{14}\text{H}_{22}\text{O}_5$ für **80**. Verbindung **80** beinhaltete somit vier Doppelbindungsäquivalente. Die Behandlung des Extraktes mit Diazomethan zur Methylierung von freien Säuren generierte aus Verbindung **80** eine einfach methylierte Substanz (Abb. 4.21), während **82** unverändert aus der Reaktion hervorging. Die Überführung von möglicherweise vorhandenen Carbonsäureestern in ihre korrespondierenden Methylester mittels NaOMe führte ebenfalls zu keiner Veränderung von Verbindung **82**. Die Komponente **80** addierte hingegen Methanol (Abb. 4.21). Silylierungsversuche der Substanzen **80** und **82** führte zu der Zersetzung von **80**.

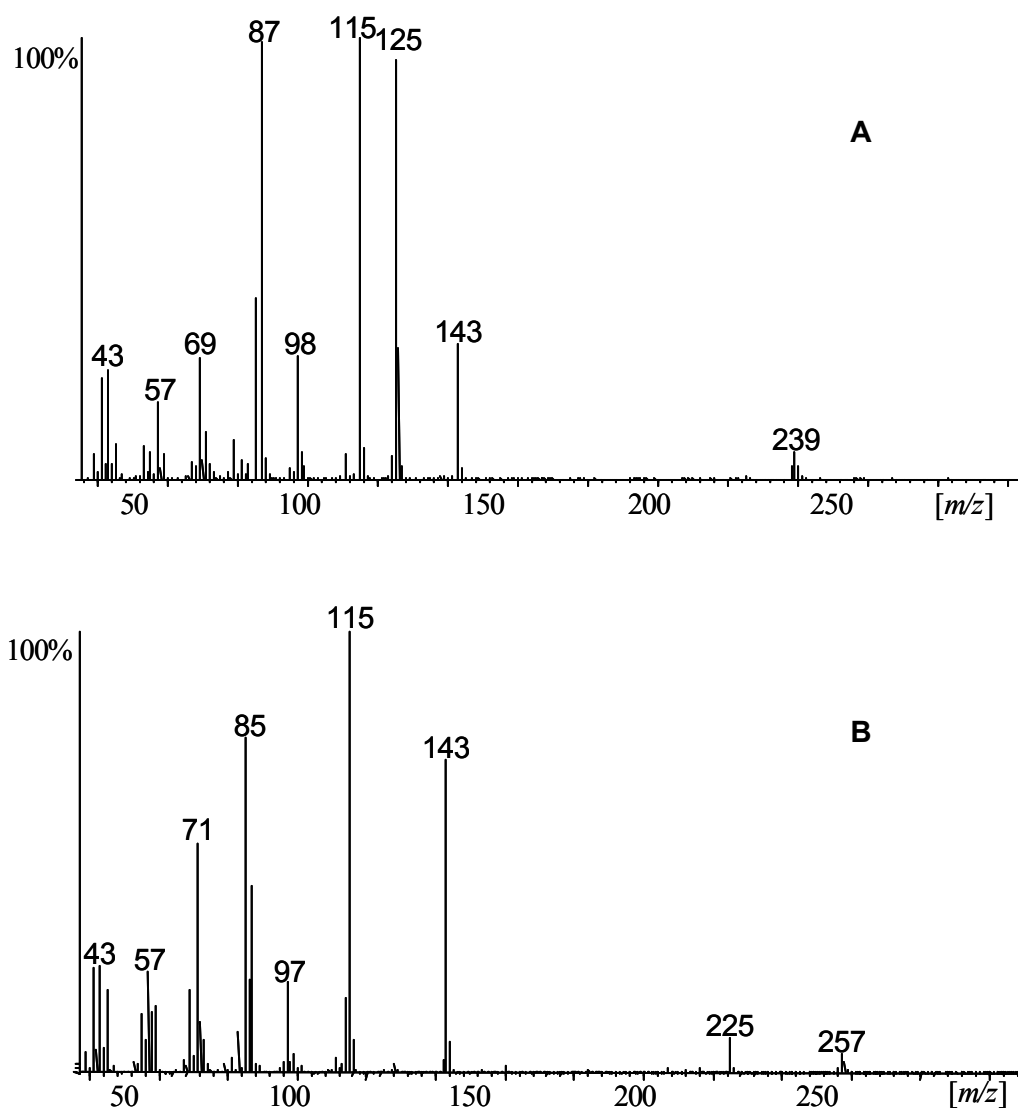


Abb. 4.21: Massenspektren der derivatisierten Verbindung **80**, A: Diazomethan, B: NaOMe

4.5.2 NMR-spektroskopische Analyse der Hauptkomponente

Da der Fettphasenextrakt des marinen Streptomycceten B6728 überwiegend aus Verbindung **80** (ca. 70%) bestand, wurde **80** ohne Isolierung direkt aus dem Extrakt kernresonanzspektroskopisch vermessen. Es wurden ^1H - ^1H -COSY-, NOESY-, HSQC- und HMBC-Messtechniken angewandt. Die Ergebnisse sind in den nachfolgenden Tabellen (Tab. 4.7 und Tab. 4.8) einzusehen:

Tab. 4.7: Kopplungen der H,H-COSY- und NOESY-Messungen. N = NOESY, C = H,H-COSY

			H-2	H-3	H-1	H-1'	H-5	H-5'	H-1''	H-4'	H-1''	H-2', H-3'	H-6	H-2''	H-6'
			6.88	6.09	5.23	4.84	4.59	3.94	3.70	3.68	3.5	1.8- 2.2	1.38	1.28	1.18
			dd, 1H	d, 1H	d, 1H	br s, 1H	q, 1H	dq, 1H	m, 1H	br s, 1H	m, 1H	m, 4H	d, 3H	q, 3H	d, 3H
H-2	6.88	dd, 1H		C, N	C, N										
H-3	6.09	d, 1H	C, N												
H-1	5.23	d, 1H	C, N							N					N
H-1'	4.84	br s, 1H								C	N	C, N			
H-5	4.59	q, 1H											C, N		
H-5'	3.94	dq, 1H								C, N					C, N
H-1''	3.70	m, 1H									C, N			C	
H-4'	3.68	br s, 1H			N	C		C, N				C			
H-1''	3.5	m, 1H				N			C, N					C	
H-2', H-3'	1.8- 2.2	m, 4H				C, N		N		C, N		C			
H-6	1.38	d, 3H					C, N								
H-2''	1.28	m, 3H							C		C				
H-6'	1.18	m, 3H			N			C, N		N					

Tab. 4.8: Kopplungen der HSQC- und HMBC-Messungen. Q = HSQC, B = HMBC

			H-2	H-3	H-1	H-1'	H-5	H-5'	H-1''	H-4'	H-1''	H-2', H-3'	H-6	H-2''	H-6'
			6.88	6.09	5.23	4.84	4.59	3.94	3.70	3.68	3.5	1.8- 2.2	1.38	1.28	1.18
			dd, 1H	d, 1H	d, 1H	br s, 1H	q, 1H	dq, 1H	m, 1H	br s, 1H	m, 1H	m, 4H	d, 3H	q, 3H	d, 3H
C-4	196.9	s	B										B		
C-2	143.1	d	Q		B										
C-3	127.3	d		Q	B										
C-1'	96.6	d				Q									
C-1	95.4	d	B	B	Q										
C-4'	77.2	d			B			B		Q					B
C-5	70.5	d			B		Q						B		
C-5'	65.7	t						Q							B
C-1''	62.6	t							Q		Q			B	
C-2'	24.7	t										Q			
C-3'	24.4	t										Q			
C-6'	17.2	q													Q
C-2''	14.9	q												Q	
C-6	15.07	q											Q		

Anhand der NMR-Daten konnten zwei Strukturfragmente **80.1** und **80.2** identifiziert werden (Abb. 4.22). Das Fragment **80.1** beinhaltet ein α,β -ungesättigtes Keton, wofür die Protonensignale bei 6.88 ppm und 6.09 ppm und die Kohlenstoffverschiebung vom 196.9 ppm sprachen. Die Doppelbindungsprotonen des ungesättigten Ketons koppeln mit einer Acetaleinheit (δ : ^1H = 5.23 ppm; ^{13}C = 95.4 ppm). Darüber hinaus ist das Keton mit einer CHOCH_3 -Gruppierung verknüpft. Das Molekülfragment **80.2** weist ebenso wie **80.1** eine Acetalfunktion auf (δ : ^1H = 4.84 ppm, ^{13}C = 96.6 ppm). An einem Acetalsauerstoff ist ein Ethylrest gebunden. Dies wurde aufgrund der NOESY-Kopplung des Acetalwasserstoffes (δ : ^1H = 4.84 ppm) mit den diastereotopen Protonen der CH_2 -Gruppe (δ : ^1H = 3.5 und 3.7 ppm) des Ethylrestes belegt. Des Weiteren ist dem Acetalkohlenstoff (δ : ^{13}C = 96.6 ppm) ein CH_2CH_2 -Fragment angeschlossen (4H; δ : ^1H = 1.8-2.2 ppm), das an eine sekundäre Etherfunktion (1H; δ : ^1H = 3.68 ppm, ^{13}C = 77.2 ppm) grenzt. Der Etherkohlenstoff ist abschließend mit einer CHOCH_3 -Einheit substituiert.

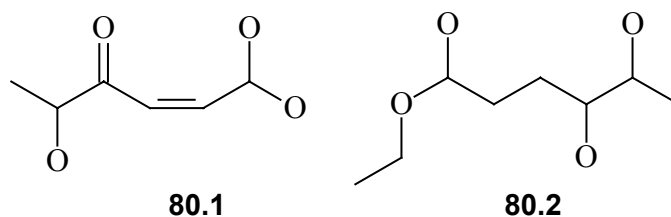


Abb. 4.22: Strukturfragmente (**80.1** und **80.2**) aus NMR-Daten

Es bestanden mehrere Möglichkeiten, die freien Sauerstofffunktionen der Teilfragmente **80.1** und **80.2** miteinander zu verknüpfen. Nach Rücksprache mit Frau Vossler aus dem Arbeitskreis Laatsch, die den Streptomyccetenstamm kultiviert und bearbeitet hat, entstand die Struktur eines Dissaccharides für **80** (Abb. 4.23).

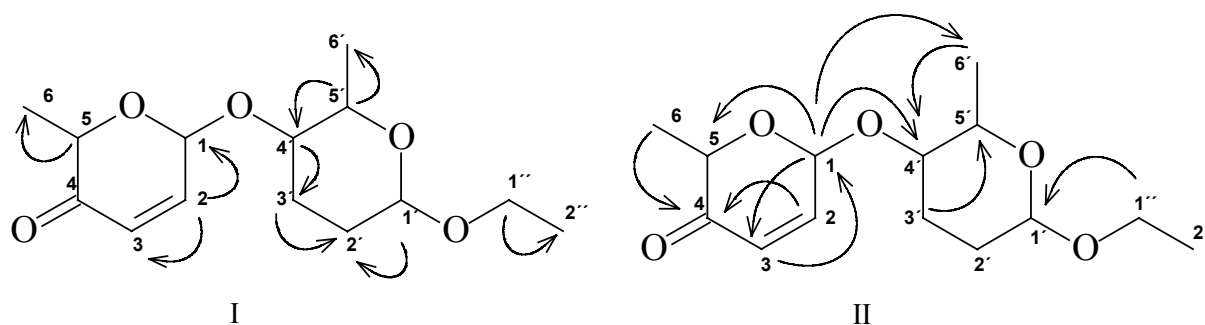
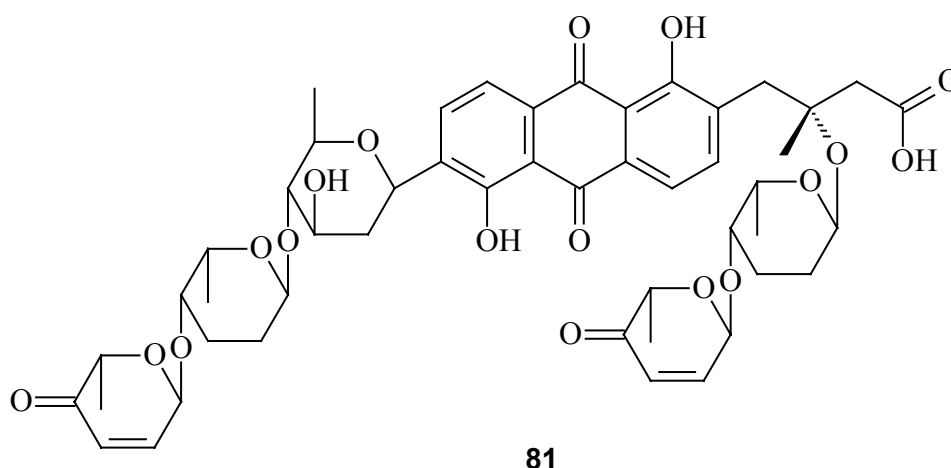


Abb. 4.23: Kopplungen in den zweidimensionalen NMR-Experimenten.

I. H,H-COSY-Kopplungen,

II. Zusammenfassung der wichtigsten HMBC- und NOESY-Kopplungen

Für die Disaccharid-Struktur sprachen eine gute Übereinstimmung mit den NMR-Daten und Strukturen weiterer Verbindungen, die Frau Vossler aus dem Streptomyccetenstamm identifiziert hatte. Bei einer isolierten Verbindung von Frau Vossler handelte es sich um ein Vineomycin-Derivat **81**, in dem ein Chinongerüst glykosidisch mit dem Ethyl-entschützten Disaccharid **80** verbunden ist (Ab. 4.24).

Abb. 4.24: Vineomycin-Derivat **81**

Anhand von zweidimensionalen NMR-Untersuchungen und einiger aussagekräftiger H,H-Kopplungskonstanten konnte die Stereochemie des Disaccharids **80** bestimmt werden (Abb. 4.25). Das anomere Proton H-1 des ungesättigten Zuckerbausteins weist eine Kopplungskonstante von 3.4 Hz auf. Laut Literatur entspricht diese einer äquatorialen Anordnung des Protons, während 2.0 Hz auf eine axiale Position deutet.⁸⁷ Eine fehlende NOESY-Kopplung des äquatorialen H-1 und H-5 kann aufgrund einer *trans*-Anordnung der Protonen erklärt werden. Somit liegt H-5 axial und die Methylgruppe H-6 äquatorial vor. Das Kopplungsmuster des gesättigten anomeren Protons H-1' war nicht zu entschlüsseln war, da es sich um ein breites Singulett handelt. Infolgedessen war die Zuordnung der Konfiguration dieser Zuckereinheit erschwert. In NOESY-Untersuchungen konnte keine Kopplung zwischen H-1' und H-5' detektiert werden. Dies spricht für eine *trans*-Anordnung der Protonen, da bei einer axial-axialen bzw. äquatorial-äquatorialen Positionierung eine Kopplung zu erwarten wäre. Das Proton H-5' liegt als dq mit Kopplungen von $^4J = 1.3$ Hz und $^3J = 6.6$ Hz vor. Die kleine Kopplungskonstante von 1.3 Hz schließt eine axial-axiale Anordnung der Protonen H-5' und H-4' aus. Darüber hinaus besteht eine NOESY-Kopplung zwischen H-4' und der CH₃-Gruppe H-6'. Demzufolge sind sie beide äquatorial oder axial angeordnet. Somit ist die relative Anordnung der Protonen des gesättigten Zuckers festgelegt. Aufgrund des anomeren Effektes, der eine Bevorzugung der axialen Position des acetalischen Brückensauerstoffs bedingt, ergäbe sich für H-1' eine äquatoriale Anordnung. Folglich würden H-4' und H-6' ebenfalls äquatorial und H-5' würde axial vorliegen. Die NMR-Daten des Disaccharids **80** stehen im Einklang zu den bereits identifizierten Glykosidbausteinen L-Aculose (**87**) und L-Rhodinose (**86**) aus Vineomycinen und Saquayamycinen (siehe Abb. 4.29).⁸⁷ Die Annahme

der äquatorialen Position von H-1' und die abgeleitete Stereochemie des Disaccharids **80** wurden somit von den Literaturdaten bestätigt.

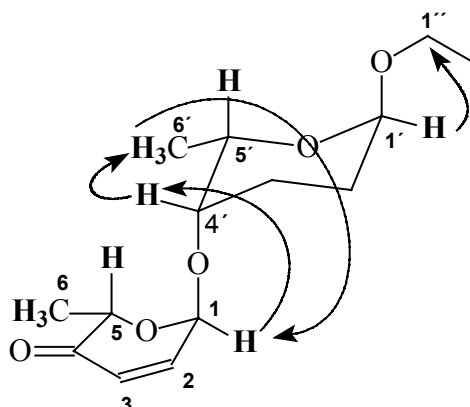


Abb.4.25: NOESY-Kopplungen zur Aufklärung der Stereochemie von **80**

Die Existenz des Disaccharids **80** in dem Streptomyccetenextrakt könnte anhand zweier Möglichkeiten erklärt werden. Zum Einen wäre es denkbar, dass der Stamm überschüssigen Zucker in Form von Glykosiden speichert. Zum Anderen muss eine Glykosidspaltung von **81** durch chemische Einflüsse während der Gewinnung und Aufarbeitung des Extraktes in Betracht gezogen werden. Um eine gesicherte Auskunft über die Herkunft des Zuckers tätigen zu können, müssten weitere Untersuchungen vorgenommen werden.

4.5.3 Identifizierung der Nebenkomponente

Bei erneuter Betrachtung des Massenspektrums des ungesättigten Disaccharids **80** ließen sich das Basision $m/z = 115$ und das Hauptfragmention $m/z = 111$ jeweils einer Zuckereinheit zuordnen. Für Verbindung **82** resultierte aufgrund der erhaltenen Informationen die gesättigte disaccharide Struktur von **80**. Der gesättigte Ketozucker ergab nach Abspaltung des acetalischen Brückensauerstoffes das charakteristische Fragmention $m/z = 113$ (Abb. 4.26).

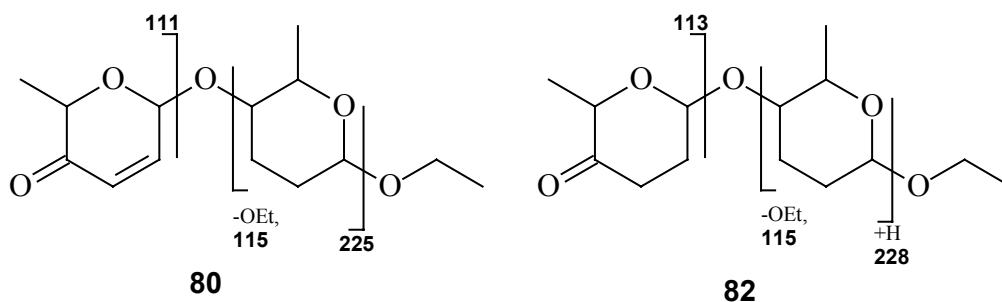


Abb. 4.26: Charakteristischen Ionen der Massenspektren von **80** und **82**

Anhand der Strukturen von Verbindung **80** und **82** lassen sich die Ergebnisse der Mikroreaktionen mit Diazomethan und NaOMe erklären. Das α,β -ungesättigte Keton bietet alternative Angriffsmöglichkeit für die Derivatisierungsreagenzien. Aus der Literatur ist bekannt, dass Diazomethan in einer 1,3-dipolaren Zykoaddition mit den Doppelbindung α,β -ungesättigter Ketone Pyrazoline bildet.⁸⁸ Aufgrund der hohen Temperatur im Injektorblock des Gaschromatographen könnte aus dem Pyrazolinderivat von **80** N_2 unter Ausbildung einer Zyko-propyleinheit eliminiert werden. Eine Abspaltung des Zyko-propyl-Acucosebausteines vor der Sauerstoffbrücke im Massenspektrum erklärt das dominante Fragmentation $m/z = 125$ des methylierten Naturstoffes **80** (Abb. 4.27). Ebenso ist die direkte Bildung von Zyko-propyleinheiten aus α,β -ungesättigten Ketonen mit Methylierungsreagenzien wie Diazomethan und Dimethylsulfoxid in der Literatur beschrieben worden.^{89, 90} Jedoch bedarf die Reaktion mit Diazomethan der Anwesenheit eines Katalysator $Pd(OAc)_2$, so dass die 1,3-Zykoaddition für **80** den wahrscheinlicheren Reaktionsweg darstellt. Die beobachtete Methanol-Addition an **80** bei der Umsetzung des marinen Extraktes mit Natriummethanolat ist durch eine Michael-Addition zu deuten. NaOMe greift die Doppelbindung in β -Position zur Ketofunktion an. Somit kann das charakteristische Fragmentation $m/z = 143$ der neu entstandenen Komponente wiederum durch Abspaltung der Ketozuckereinheit am Brückensauerstoffatom interpretiert werden (Abb. 4.27). Das Glykosid **82** bietet aufgrund seiner gesättigten Struktur den Derivatisierungsreagenzien Diazomethan und NaOMe keine entsprechende Angriffsmöglichkeit. Dem zufolge fanden unter den gewählten Bedingungen, im Gegensatz zu seinem ungesättigten Analogon **80**, keine Umsetzungen statt.

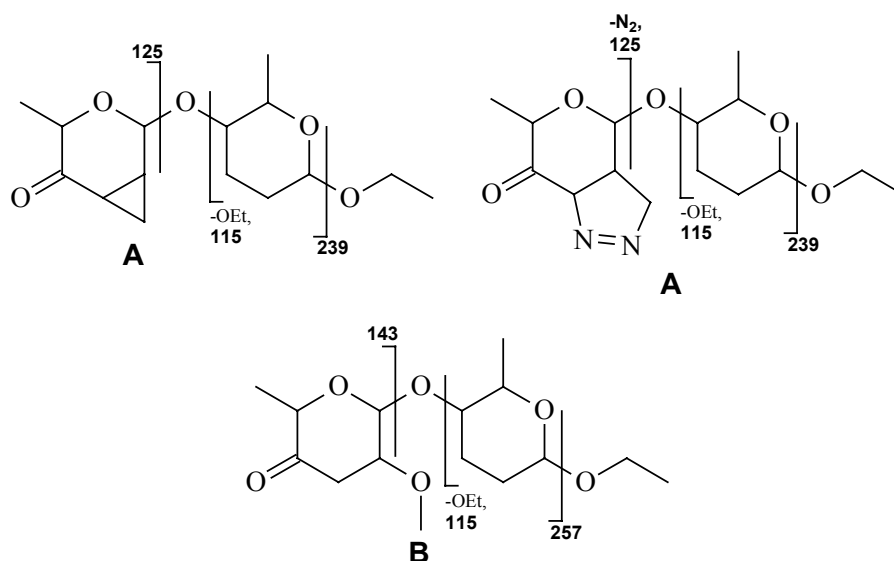


Abb. 4.27: Charakteristische Fragmentierungen des derivatisierten Disaccharids **80**,

A: Diazomethan, B: NaOMe

Anhand dieses Beispiels wird deutlich, dass Mikroreaktionen zur Aufklärung von Funktionalitäten unbekannter Substanzen Überraschungen bergen können und nicht immer eindeutig verlaufen. Vielmehr können alternative Reaktivitäten auftreten, die hier durch die Existenz einer α,β -ungesättigte Ketogruppierung ermöglicht wurden. Eine positive Methylierung mit Diazomethan an eine unbekannte Komponente lässt nicht zwangsläufig den Rückschluss auf eine freie Säure- oder elektronenreiche Alkoholfunktion zu. Ebenso kann der Einsatz von NaOMe zum Zweck der Überführung von gebundenen Fettsäureestern in ihre korrespondierenden Methylester unvorhergesehene Reaktionsprodukte generieren, wie im Falle des ungesättigten Disaccharids **80** das Michael-Additionsprodukt.

4.5.4 Literaturvergleich

Aus der Literatur sind die identifizierten Disaccharide **80** und **82** nur in gebundener Form bekannt. Sie sind z.B. Bestandteil einiger Polyketid-Naturstoffe. Vineomycine gehören wie die Saquayamycine zu einer Gruppe von Naturprodukten mit chinoidem Grundgerüst. Der Chinongrundkörper liegt als Isotetracyclin (**83**) oder Anthrachinon (**84**) vor und ist mit Pyranoseeinheiten 3O- und 9C- substituiert (Abb. 4.28). Die Naturstoffe wurden aus Streptomyceten- und Actinomycetenstämmen isoliert und weisen eine hohe biologische Aktivität auf.

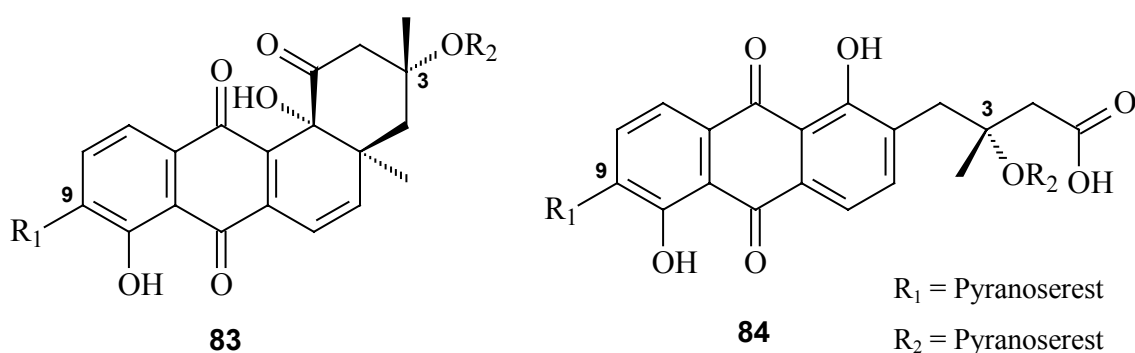


Abb. 4.28: Chinoide Grundkörper der Vineomycine und Saquayamycine

Die Vineomycine bzw. Saquayamycine unterscheiden sich untereinander aufgrund ihrer Glykosidreste. Dabei handelt es sich um Disaccharide oder Trisaccharide, die mit einem Ketopyranosid enden. Die Hemmwirkung von Naturstoffen mit gleichem Chinongerüst, aber variierenden Zuckersubstituenten, auf die Blutaggregation von Hasen war unterschiedlich

stark ausgeprägt. Demnach spielen die Glykosidsubstituenten eine wichtige Rolle für die biologische Aktivität der Naturstoffe.⁹¹

Die absolute Konfiguration des Saquayamyins P-1894B, isoliert aus *Streptomyces albogriseolus*, wurde von Ohta et al. bestimmt. Saquayamycin P-1894B hemmt die Propyl-Hydroxylase und somit die Kollagenbiosynthese. Ohta et al. verseiften den Naturstoff, der an 9-Position mit einem C-Triglykosid und an 3-Position mit einem O-Disaccharid substituiert war.⁸⁷ Auf diese Weise konnten die Pyranosen L-Aculose (**87**) und L-Rhodinose (**86**) und das bekannte Aquamycin (**85**) als Grundkörper identifiziert werden (Abb. 4.29).

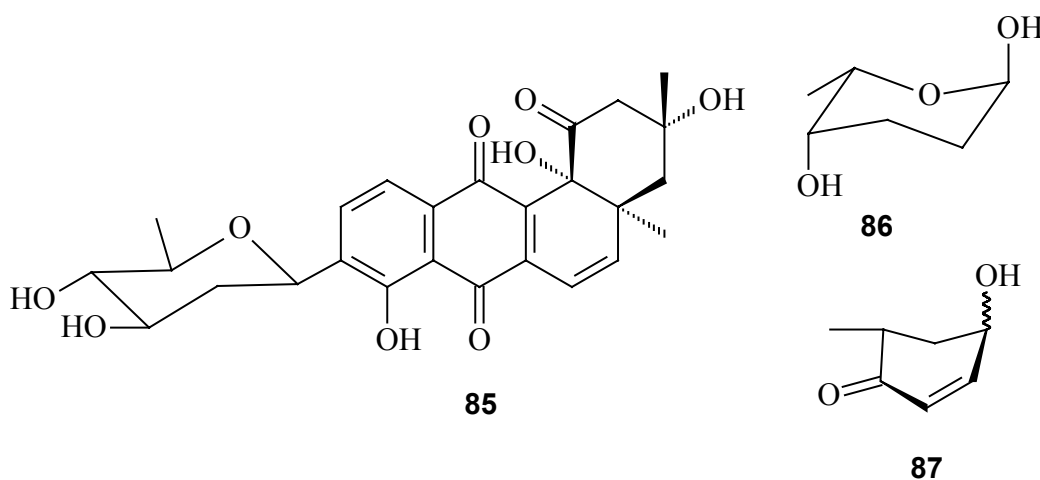


Abb. 4.29: Produkte der sauren Verseifung von P-1894B

Eine Reihe von Saquayamycinen wurden als wirksame Farnesyl-Protein-Transferase-Inhibitoren (FTP-ase) in Actinomyceten identifiziert.⁹² Sie besitzen einen isotetracyclinen Molekulkörper **83**, dessen Reste $R_1 = \mathbf{88}$ und $R_2 = \mathbf{89}$ jeweils Disaccharide darstellen (Abb. 4.30).

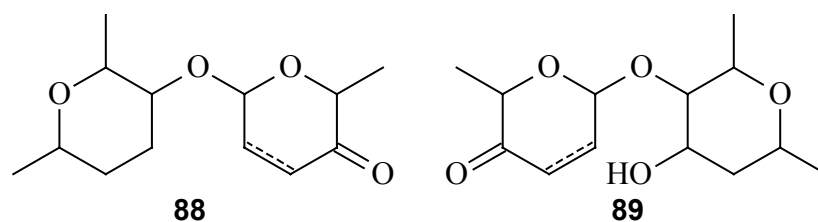


Abb. 4.30: Zuckersubstituenten der FTP-ase hemmenden Saquayamycine

Die Ketozucker beider Disaccharidreste kamen sowohl in gesättigter als auch in ungesättigter Form vor. Die Verbindungen **88** entsprechen den Ethyl-entschützten identifizierten Glykosiden **80** und **82** aus dem Streptomycetenstamm B6728 des Arbeitskreises Laatsch.

4.6 *N*-Alkanoylacylethylamine aus marinen Streptomyceten

Bei der gaschromatographisch massenspektroskopischen Analyse der lipophilen Streptomycetenextrakte fielen die beiden Bakterientämme GW7/2495 (Laatsch) und Hel11 (Laatsch) auf, da sie eine Fülle von stickstoffhaltigen Verbindungen aufwiesen. Beide Extrakte waren vor allem reich an Diketopiperazinen und beinhalteten darüber hinaus homologe Reihen an aromatischen Stickstoffverbindungen (Abb. 4.31, Abb. 4.35).

4.6.1 *N*-Phenethylamide aus GW7/2495

Der lipophile Extrakt des marinen Streptomyceten GW7/2495 beinhaltete neben den üblichen Fettsäuren und einer Vielzahl von Diketopiperazinen eine homologe Reihe an stickstoffhaltigen aromatischen Verbindungen (Abb. 4.31). Unter den Diketopiperazinen befanden sich ebenfalls zwei Stereoisomere des Benzyliden-isobutyliden-6-methyl-piperazin-2,5-dions (**75**), das zuvor aus einem weiteren Streptomycetenstamm isoliert und identifiziert wurde. In GC/MS-Untersuchungen fielen vor allem die charakteristischen Basisionen von $m/z = 104$ der aromatischen Stickstoffverbindungen **90** auf. Das leichteste Homologe wies ein Molekulargewicht von 163 amu, der schwerste Vertreter eines von 233 amu auf. Anhand ihrer Massenspektren ließen sich *N*-Phenethylalkylamidstrukturen für die Naturstoffe **90** ableiten (Abb. 4.32). Das Basision $m/z = 104$ setzt sich aus der Abspaltung des Phenylethylrestes von dem Amidstickstoff unter Abgabe eines Protons erklären. Darüber hinaus besitzen alle *N*-Phenethylamide eindeutige Molekülionen und das typische aromatische Fragmention $m/z = 77$.

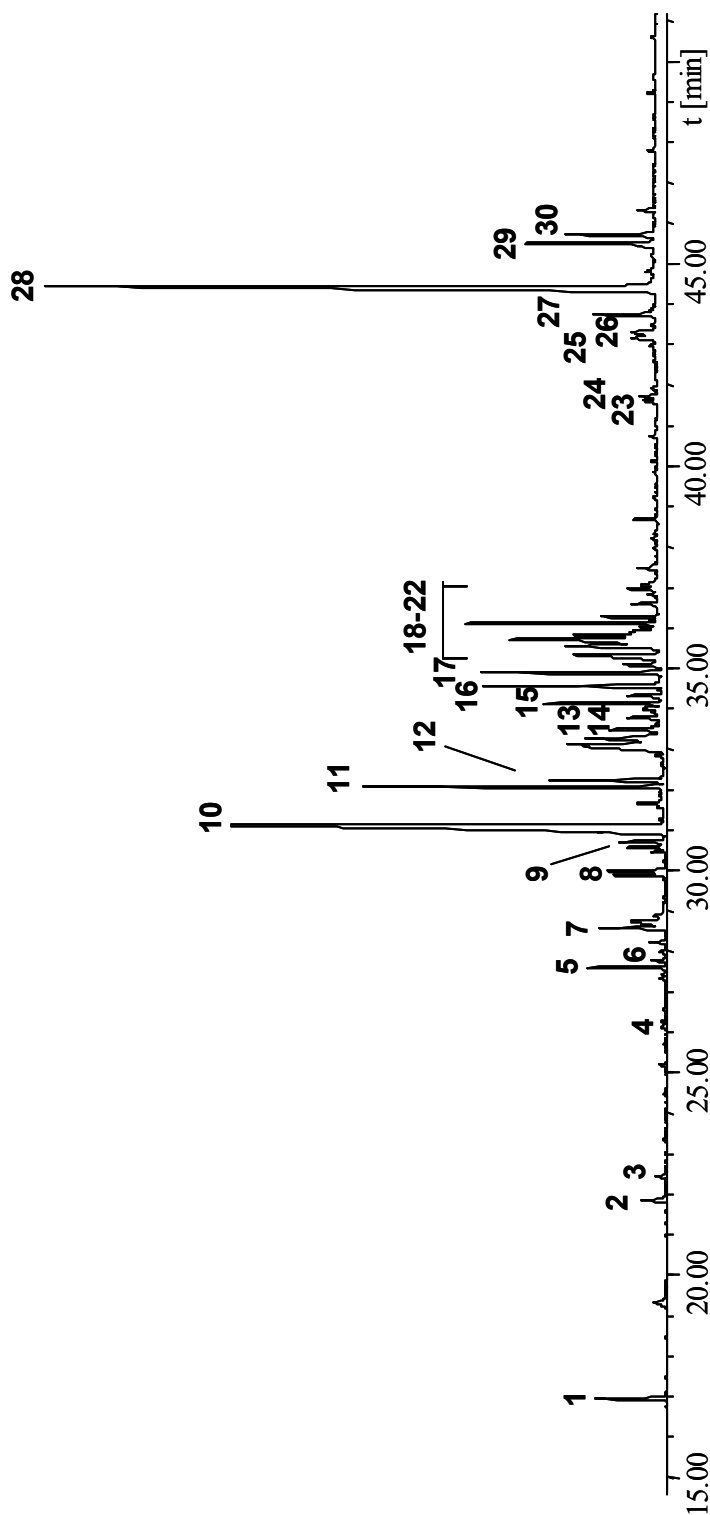


Abb. 9.31: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt GW7/2495 (Laatsch)

- (1) Phenylmethylacetat, (2) Methylantranilat, (3) Methyl-2-hydroxy-3-phenylpropionat, (4) *N*-Phenethylacetamid, (5) Methyl-11-methyldodecanoat, (6) *N*-Phenethylpropylamid, (7) *N*-Phenethylisobutyramid, (8) *N*-Phenethylbutylamid, (9) *N*-Phenethyl-2-methylbutylamid, (10) *N*-Phenethyl-*iso*-valeramid, (11) Methyl-13-methyltetradecanoat, (12) Methyl-12-methyltetradecanoat, (13) *N*-Phenethyl-4-methylvaleramid, (14) *N*-Phenethylcapronamid, (15) Methyl-14-methylpentadecanoat, (16) Methylhexadecenoat, (17) Methyl-*n*-hexadecanoat, (18) cycloLeuPro, (19) Methylheptadecenoat, (20) cycloIlePro (21) Methyl-15-methylhexadecanoat, (22) Methyl-14-methylhexadecanoat, (23) (*E*)-3-Benzyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion, (24) cycloPheVal, (25) cycloLeuPhe, (26) (*Z*)-3-Benzyliden-6-isobutyl-1-methylpiperazin-2,5-dion, (27) cycloPhePro, (28) (3*E*,6*Z*)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion, (29) Phthalat, (30) 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion.

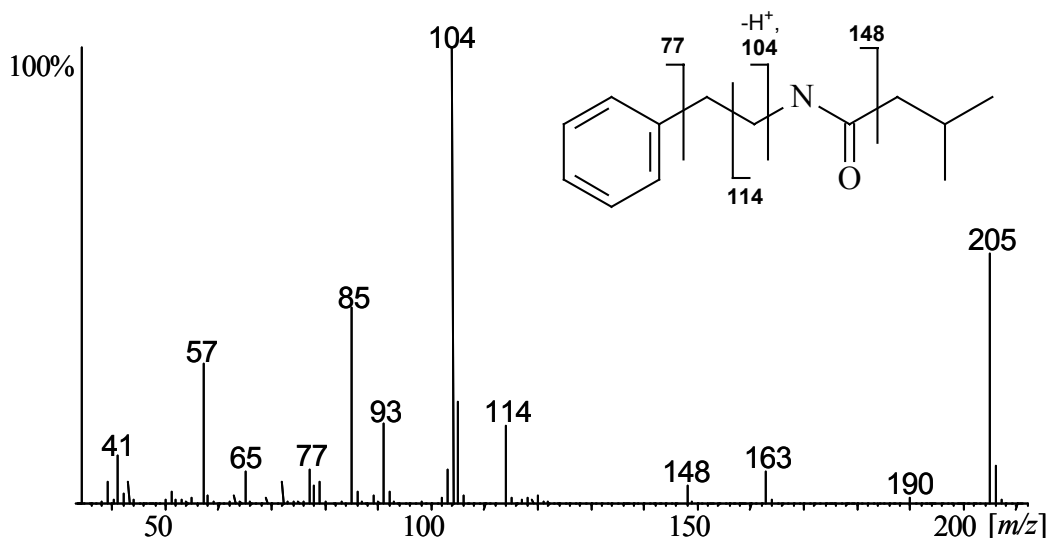


Abb. 4.32: Massenspektrum und charakteristische Fragmentierungen des *N*-Phenethylisovaleramids (**90f**)

Aufgrund ihrer Massenspektren und konnten elf *N*-Phenethylalkylamide **90** detektiert werden. Bei dem kleinsten Amid handelt es sich um *N*-Phenethylacetamid (**90a**), während die schwersten als die Spurenkomponenten *N*-Phenethyl-4-methylcapronamid (**90j**) und *N*-Phenethyl-5-methylcapronamid (**90k**) identifiziert wurden (Abb. 4.33). Die Lage der Methylverzweigung der Alkylreste wurde anhand der Retentionszeiten im Gaschromatogramm, der Massenspektren und einem Vergleich der Naturstoffe mit den synthetischen Referenzsubstanzen **90c**, **90d** und **90f** (Abb. 4.34) bestimmt. Eine ω -2-Methylverzweigung der Alkylkette konnte durch ein verstärktes Fragmentation $M^+ - 29$ amu und eine ω -1-Methylverzweigung durch eine auftretende Propenabstraktion vom Molekülion ($M^+ - 42$) im Massenspektrum erkannt werden.

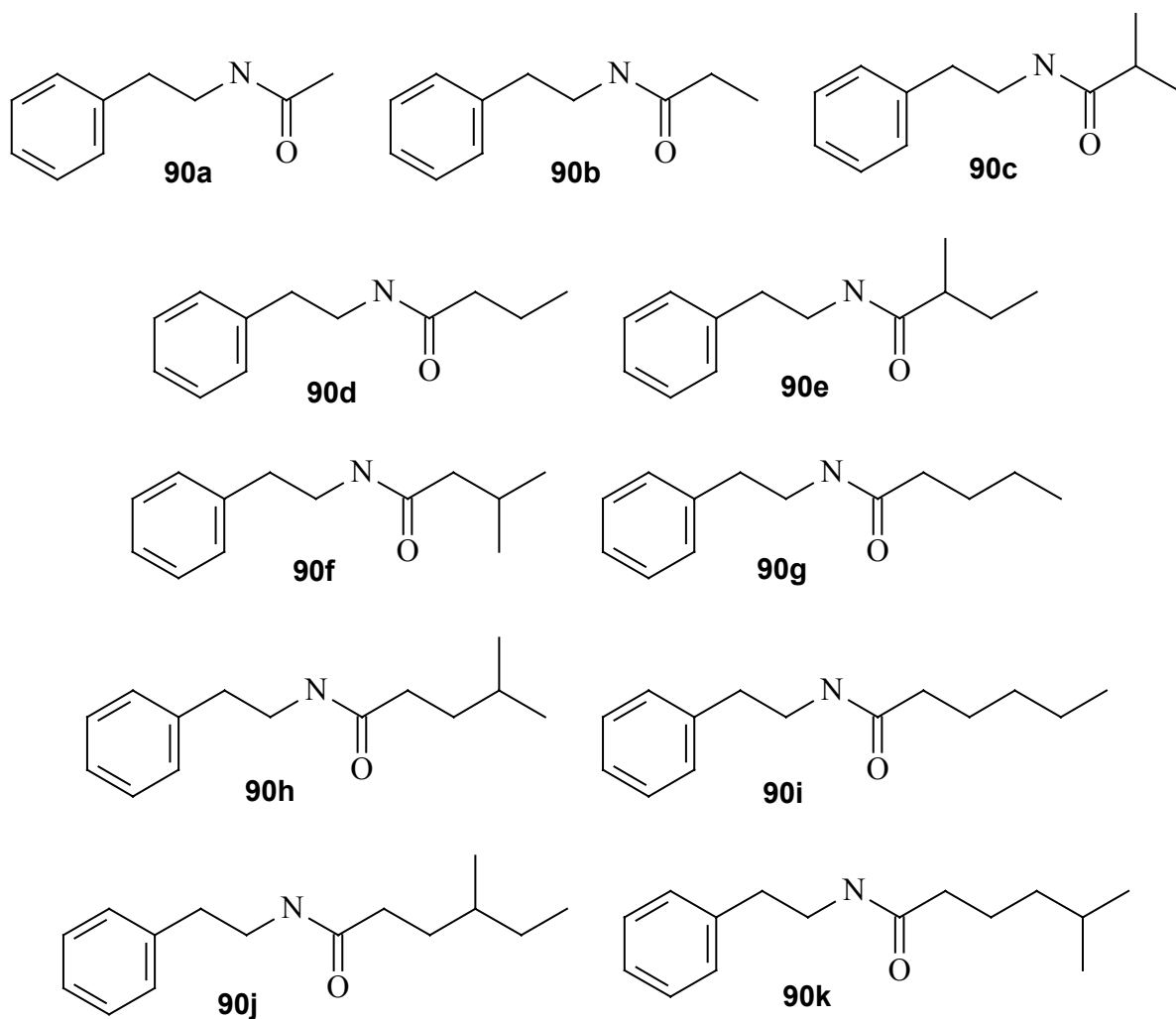


Abb. 4.33: Identifizierte *N*-Phenethylalkylamide **90** aus GW7/2495

Die Ergebnisse der GC/MS-Analyse wurden durch die Synthese einiger Vertreter bestätigt. So wurden aus Phenylethanol, Buttersäurechlorid, Isobuttersäurechlorid und Isovalerylchlorid die entsprechenden Amide **90c**, **90d** und **90f** in einer Eintopfreaktion generiert (Abb. 4.34).

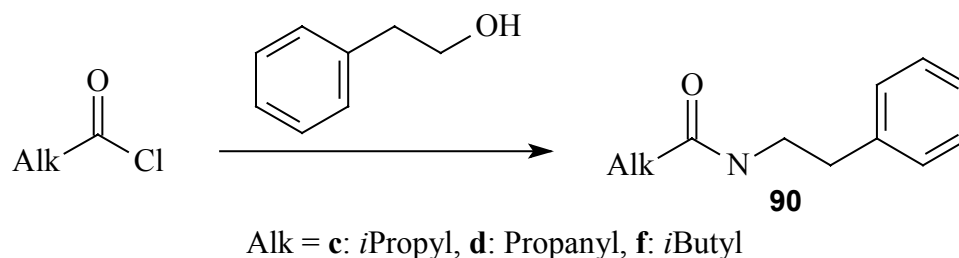


Abb. 4.34: Kombinatorische Synthese einiger *N*-Phenethylamide **90**

Die *N*-Phenethylamide **90** sind in der Literatur lediglich als Synthesebausteine einiger präparativer Arbeiten bekannt. Über die Existenz der Amide **90** als Naturstoffe ist bis dato nichts berichtet worden. Ihre physiologische Funktion ist derzeit unklar.

4.6.2 *N*-Alkanoyltyramine aus Hel11

GC/MS-Untersuchungen zeigten, dass der Hauptbestandteil des Fettphasenextraktes Hel11 aus Prolin-abgeleiteten Diketopiperazinen besteht. Der Extrakt beinhaltet fast ausschließlich stickstoffhaltige Substanzen und verfügt über keine Fettsäuren. Ebenso wie der zuvor behandelte lipophile Extrakt GW7/2495 weist Hel11 *N*-Phenethylacetamid (**90a**) neben Spuren der höheren Homologen **90b-90f** auf (Abb. 4.35). Darüber hinaus verfügt er über Verbindungen, die im Massenspektren ein dominantes Basision $m/z = 120$ aufweisen und deren Massenspektren den *N*-Phenethylalkylamiden **90** stark ähneln (Abb.4.36).

Bei den Verbindungen handelt es sich um *N*-Alkanoyltyramine (**91**). Das Basision $m/z = 120$ setzt sich aus einer McLafferty-Abspaltung des aromatischen Restes von der Amidfunktion zusammen. Ansonsten weisen die Massenspektren die typischen aromatischen Fragmentionen $m/z = 77$ und $m/z = 107$ (Abb. 4.35). Im Gegensatz zu den *N*-Phenethylamiden **90** sind das Molekölion und die Fragmentionen des höher molekularen Bereich der Tyramine **91** nur schwach ausgeprägt. Die Bestimmung der Position der Methylverzweigung in der Seitenkette erfolgte analog der Amide **90**.

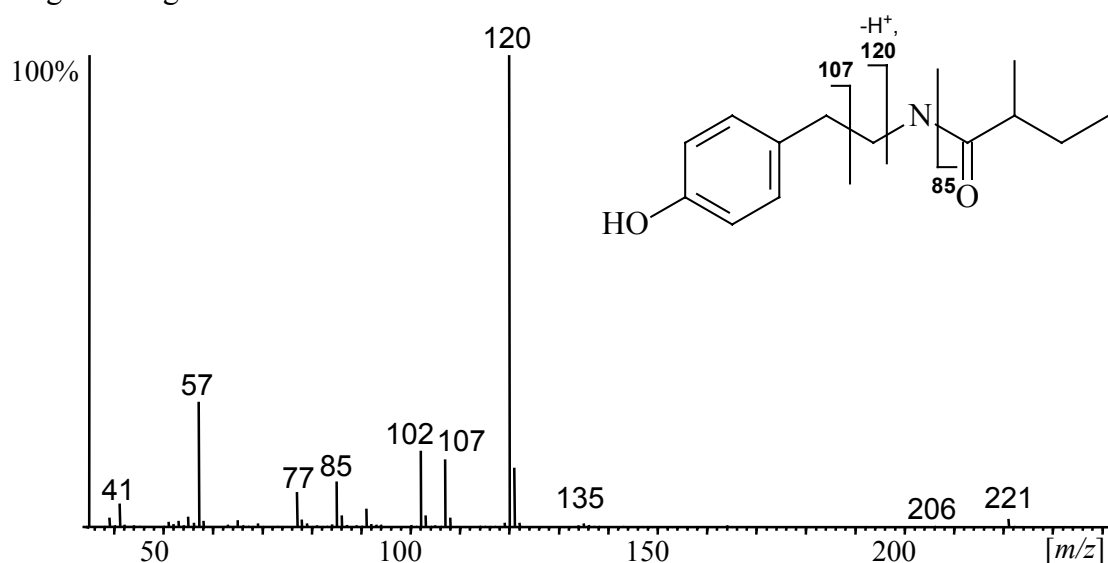


Abb. 4.35: Massenspektrum und charakteristische Fragmentierung von *N*-2-Methylbutanoyltyramin (**91a**)

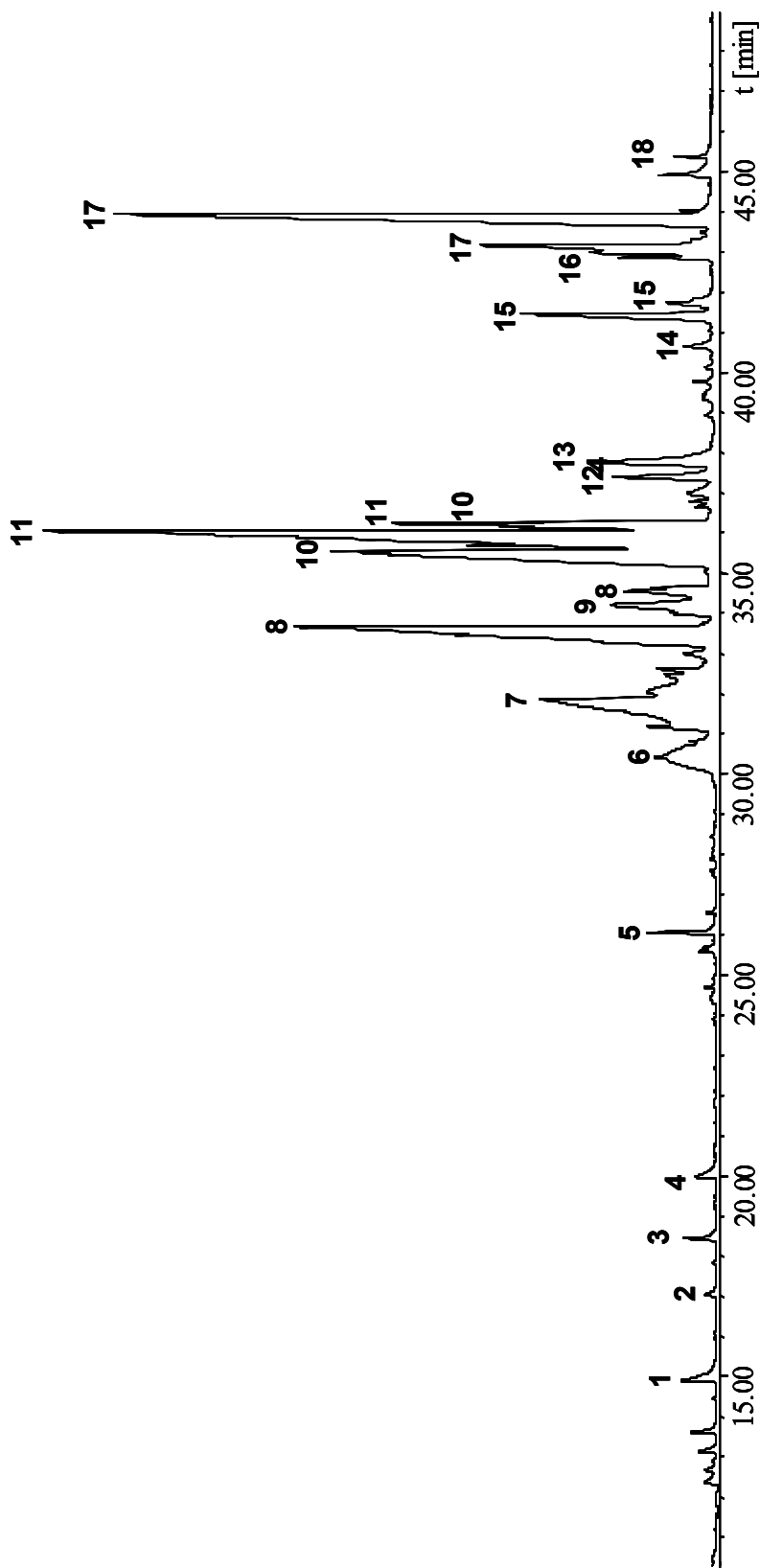


Abb. 4.36: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt Hell1 (Laatsch)

- (1) Phenethylalkohol, (2) 2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol, (3) Dihydro-5-(1-hydroxyethyl)-2-3H-furan, (3)
 4-Methyl-5-thiazolethanol, (5) *N*-Phenethylacetamid, (6) 4-Amino-2,3-dihydrobenzofuran-2-on, (7) 1*H*-Indol-2,3-dion,
 (8) cycloProVal, (9) *N*-Acetyltyramin, (10) cycloIlePro, (11) cycloLeuPro, (12) *N*-2-Methylbutanoyltyramin, (13)
N-3-Methylbutanoyltyramin, (14) *N*-4-Methylpentanoyltyramin, (15) cycloMetPro, (17) Octadecenamid, (18)
 cycloPhePro, (19) Phthalat.

Aufgrund ihrer Massenspektren und ihrer Retentionszeiten im Gaschromatogramm konnten *N*-Acetyltyramin (**91a**), *N*-Propanoyltyramin (**91b**), *N*-2-Methylbutanoyltyramin (**91c**), *N*-3-Methylbutanoyltyramin (**91d**) und *N*-4-Methylpentanoyltyramin (**91e**) identifiziert werden (Abb. 4.37). Die Tyramine **91a** und **91b** konnten lediglich als Spurenkomponenten, die von Diketopiperazinen im GC überlagert wurden, nachgewiesen werden. Darüber hinaus enthielt der Extrakt weitere Komponenten, die ein dominantes Basision $m/z = 120$ aufwiesen. Wahrscheinlich handelt es sich um weitere Homologe Tyramine **91**. Sie konnten jedoch aufgrund der starken Überlagerungen von weiteren Extraktkomponenten nicht eindeutig identifiziert werden.

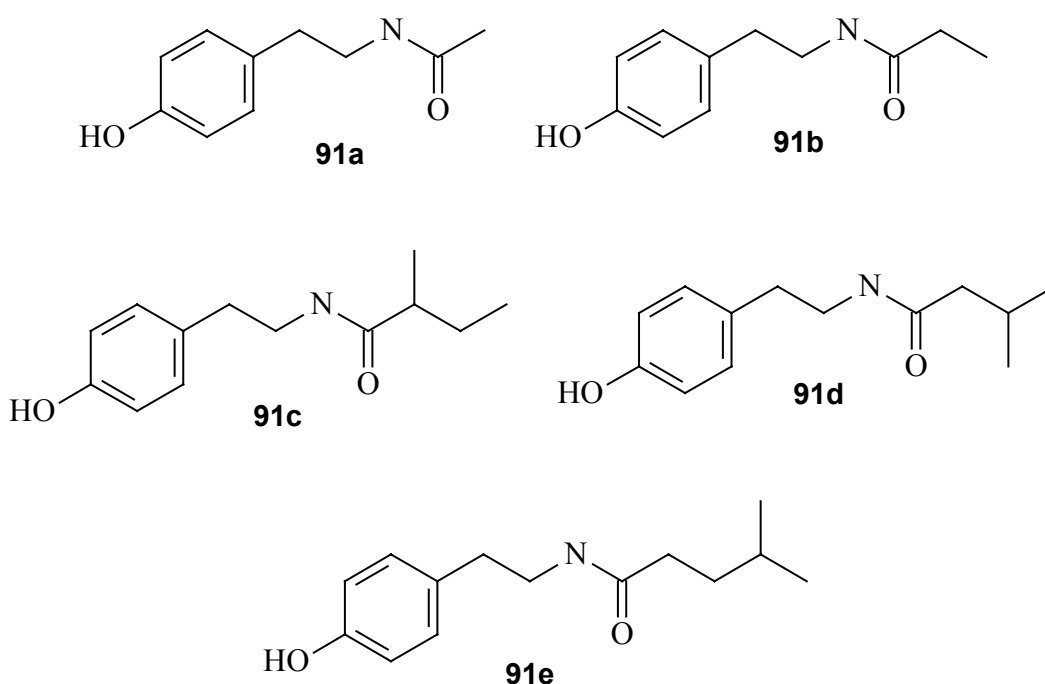


Abb. 4.37: Identifizierte *N*-Alkanoyltyramine **91** aus Hel11

Im Gegensatz zu den Phenethylamiden **90** sind *N*-substituierte Tyramine in der Literatur als Naturstoffe beschrieben worden. Aus einer Corynebakterienart wurde *N*-2-Methylbutanoyltyramin (**91b**) identifiziert und auf seine biologische Aktivität getestet.⁹³ Das Tyramin **91b** fungiert als Aldose-Reduktase-Inhibitor in den Nieren von Schweinen mit mäßiger Aktivität. Aldose-Reduktase-Inhibitoren beinhalten im Allgemeinen als strukturelle Merkmale einen aromatischen Ring, der in Wechselwirkung mit aromatischen Aminosäuren tritt, und ionisierbaren Gruppen, die mit der positiv geladenen Bindungsregion der Aldose-Reduktasen interagieren. Kim et al. versuchten durch Modifizierung der Alkylseitenkette von **91b** die Aktivität des Inhibitors zu vergrößern.⁹⁴ Des Weiteren wurden

N-substituierte Tyramine aus einigen Pflanzenarten identifiziert. *N*-Heneicosanoyl- und *N*-Triconsanoyltyramin wurden neben einer Vielzahl von weiteren Komponenten in dem Kraut *Tribulus cistoides* identifiziert.⁹⁵ Darüber hinaus wurde die Existenz von *N*-Acetyltyramin in den Blättern von *Aristolochia cucurbitifolia*⁹⁶ sowie im Spinnennetz der Zitterspinne *Pholcus phalangoides* nachgewiesen.²⁵ Die Funktion der pflanzlichen Tyramine wurde jedoch nicht untersucht.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Der Informationsaustausch von Lebewesen ist nicht auf akustische und visuelle Signale beschränkt. Botschaften, die durch chemische Signalstoffe übertragen werden, spielen vor allem bei Insekten und niederen Lebewesen eine wichtige Rolle. Die Chemische Ökologie beschäftigt sich mit Wechselbeziehungen von Organismen, die auf chemischer Kommunikation basieren.

Im Rahmen dieser Arbeit wurden zwei Themengebiete bearbeitet. Der erste Teil beschäftigt sich mit der Identifizierung von Substanzen, die in den Duftorganen männlicher tropischer Schmetterlinge gefunden wurden. Schmetterlinge verfügen über ein hochsensibles chemisches Kommunikationssystem. Im Allgemeinen wirkt der Duft der weiblichen Falter als Sexualpheromon und lockt die Männchen über große Entfernungen an. Das Duftbouquet der Männchen ist häufig sehr komplex und wirkt vorwiegend im Nahbereich. Neben einer aphrodisierenden Wirkung des männlichen Duftes auf die Weibchen dient er ebenfalls der innerartlichen Erkennung oder fungiert als Alarmpheromon.

Im zweiten Teil der Arbeit wurden lipophile Extrakte mariner Streptomyceten analysiert. Naturstoffe marinen Ursprungs zeichnen sich häufig durch eine hohe biologische Aktivität aus. Die Bildung dieser aktiven Sekundärmetabolite lässt sich auf die Andersartigkeit des marinen Lebensraumes zurückführen. Marine Organismen haben im Laufe der Evolution chemische Mechanismen entwickelt, um sich im Kampf um Nahrung, Platz und Licht bzw. um sich gegen Fraßfeinde oder Überwuchs zu behaupten.

Während dieser Arbeit wurden Strukturen unbekannter Naturstoffe durch spektroskopische Methoden untersucht und, wenn erforderlich, durch Synthese von Referenzsubstanzen bestätigt. Die absolute Konfiguration von optisch aktiven Substanzen wurde mittels asymmetrischer Synthese und gaschromatographischer Untersuchungen der Synthese- und Naturprodukte auf chiraler Phase bestimmt. Durch Aufklärung der absoluten Konfigurationen bereits bekannter Naturstoffe wurden vorangegangene Arbeiten vervollständigt.

5.1 Duftkomponenten männlicher tropischer Schmetterlinge

In dem Pheromonsystem des Riesenfalters *Idea leuconoe* konnten u.a. die β -Lactone Viridiflorinlacton (**28a**) und Norviridiflorinlacton (**28b**) identifiziert werden.²⁷ Verbindung **28a** wirkt zusammen mit Danaidon und Geranylmethylthioether als Sexualpheromon. Die relative Konfiguration von **28a** und die Strukturen beider β -Butanolide wurden bereits zuvor entschlüsselt. Im Rahmen dieser Doktorarbeit wurde eine asymmetrische Synthese der β -Lactone unter Verwendung einer (*Z*)-gerichteten Horner-Wadsworth-Emmons-Reaktion und anschließender enantioselektiver Sharpless-Dihydroxylierung als Schlüsselreaktionen entwickelt. Die (*S,S*)-Konfiguration konnte somit für beide β -Butanolide bestimmt werden (Abb. 5.1).

Der Duftdrüsenextrakt des afrikanischen Steppenschmetterlings *Amauris niavius* wurde bereits 1974 von Meinwald analysiert und Danaidon und 3,4-Dimethoxyacetophenon als Hauptextraktkomponenten identifiziert.⁴⁶ Anhand erneuter Untersuchungen konnten eine Reihe weiterer Inhaltsstoffe spezifiziert werden. Die Natur zweier artverwandter Hauptkomponenten mit einem charakteristischem Basision $m/z = 82$ und den Summenformeln $C_{15}H_{22}O_2$ (**34**) und $C_{15}H_{22}O_3$ (**33**) blieb jedoch ungelöst. Mittels massenspektroskopischer Untersuchungen und NMR-Experimenten der isolierten Substanz **33** konnte den Naturstoffen eine 13-gliedrige makrolide Struktur, abgeleitet von der ω -oxidierten Farnesensäure, nachgewiesen werden. Die Strukturen des (2*E*,6*E*,10*E*)-Niaviolids ((*E,E,E*)-**34**) und (2*E*,6*E*,10*S*,11*S*)-Epoxyeniaviolids ((*S*)-**33**) wurden durch Synthesen bestätigt (Abb. 5.1). Die Synthesen wurden oxidativ, ausgehend von Farnesol, über ω -Hydroxyfarnesensäure und abschließender Zyklisierung nach Corey/Nicolaou-Bedingungen durchgeführt. Die chirale Epoxyfunktion des Epoxyeniaviolids ((*S*)-**33**) wurde mittels enantioselektiver Sharpless-Epoxidierung des ω -Hydroxyfarnesensäuremethylesters in das Zielmolekül eingeführt.

Der Drüsenextrakt des südamerikanischen Schmetterlings *Heliconius cydno* ist geprägt von einer Fülle von Makroliden. Es wurden durch Mikroreaktionen und massenspektroskopische Untersuchungen die Strukturen der mengenmäßig vorherrschenden Makrolide analysiert. Die Strukturvorschläge wurden durch Synthesen bewiesen. Auf diese Weise konnten die mehrfach ungesättigten Makrolide (9*Z*,11*E*,13*S*,15*Z*)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid ((*S*)-**39a**) und (*S*)-Coriolid ((*S*)-**39b**) sowie die einfach ungesättigten Alkenolide (9*Z*,11*S*)-Octadec-9-en-11-olid ((*S,Z*)-**54**), (9*Z*,13*S*)-Octadec-9-en-13-olid ((*S,Z*)-**46**) und

Ricinollacton ((*Z*)-**62**)-nachgewiesen werden (Abb. 5.1). Die Lactone leiten sich von den ubiquitären Fettsäuren Linolensäure, Linolsäure und Ölsäure durch interne Oxidation ab. Makrolid (*S*)-**39a** wurde in einer enzymatischen Oxidation von Linolensäure mit Sojabohnenlipoxygenase und Lactonisierung der resultierenden (*S*)-13-Hydroxysäure (*S*)-**42a** gewonnen. Entsprechend lieferte der Einsatz von Linolsäure das Makrolid **39b**. Schlüsselreaktionen der Alkenolidsynthese von **46** und **54** bildeten Alken- und Alkinringschlussmetathesereaktionen.

Der Drüsenextrakt einer weiteren *Heliconius* Spezies, *H. erato* weist viele Dihydrofarnesensäureester auf. In vorangegangenen Arbeiten wurden die Hauptkomponenten (*Z*)-Hexenyl-(*E*)-2,3-dihydrofarnesenoat und 3-Oxoheptyl-(*E*)-2,3-dihydrofarnesenoat bereits identifiziert. Jedoch scheiterten die Versuche, die absolute Konfiguration der Ester zu bestimmen. In dieser Arbeit wurde mittels Transformation der enantiomeren Dihydrofarnesensäureester in diastereomere Derivate vergeblich versucht, eine Trennung der Stereoisomere auf verschiedenen GC-Phasen zu erlangen. Eine erfolgreiche Enantiomerentrennung wurde schließlich durch den Einsatz des Methylidihydrofarnesenoates (**67**) auf chiraler GC-Phase erreicht. Es konnte somit durch Überführung der natürlichen Dihydrofarnesensäureester in das Methylidihydrofarnesenoat **67** gezeigt werden, dass die Dihydrofarnesenoate des Drüsenextraktes von *H. erato* enantiomerenrein in der (*R*)-Konfiguration vorliegen (Abb. 5.1). Das chirale Zentrum der Referenzsubstanz wurde mittels asymmetrischer Hydrierung von (*E,E*)-Farnesol unter Ru-BINAP-Katalyse generiert.

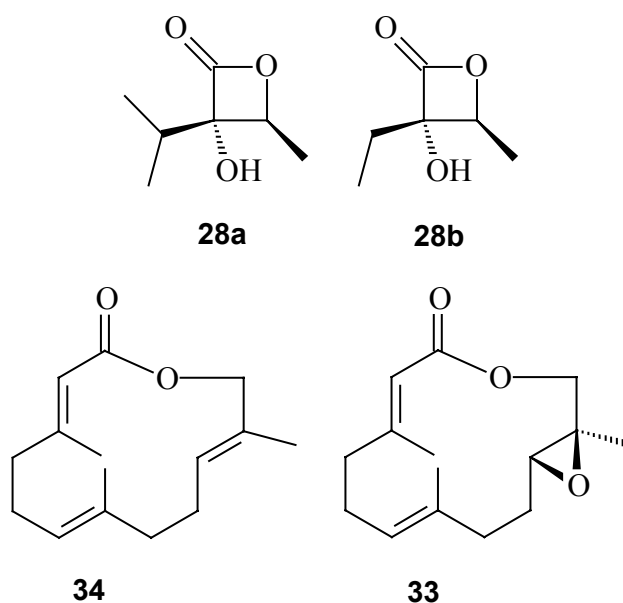
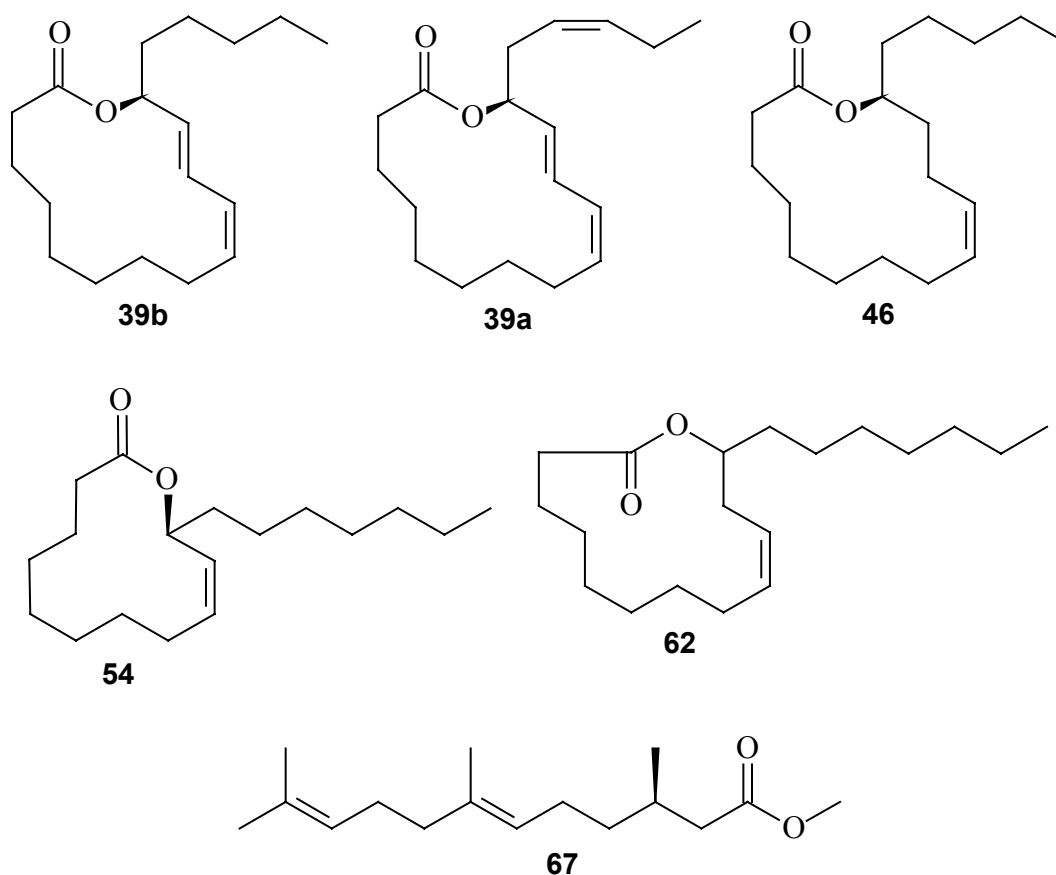


Abb. 5.1: Identifizierte topischer Schmetterlinge

Fortsetzung **Abb. 5.1**: Identifizierte Drüsenkomponenten tropischer Schmetterlinge

5.2 Naturstoffe aus marinen Streptomyceten

Im Fettphasenextrakt des marinen Streptomyceten B1010 konnten neben den üblichen Komponenten wie Fettsäuren und Kohlenwasserstoffen mittels GC/MS-Analyse zwei neue Caprolactone identifiziert werden. 10-Methylundecan-6-olid (**68a**) und 10-Methyldodecan-6-olid (**68b**) wurden in einer symmetrischen und asymmetrischen Synthesesequenz generiert und ihre absolute Konfiguration bestimmt. Die Naturstoffe liegen als (*R*)-**68a** und als (6*R*,10*S*)-**68b** vor (Abb. 5.2). Die Synthesen verliefen über eine 2-Alkylierung von Cyclohexanon und folgender Baeyer-Villiger-Oxidation zu den Caprolactonen **68**. Neben einer symmetrischen Alkylierung erfolgte durch den Einsatz von chiralen Lithiumenaminen eine enantioselektive Reaktionsführung nach Meyers.⁷⁶ Darüber hinaus wurde für die Synthese der Stereoisomere von Dodecan-6-olid **68b** 4-Methylhexylbromid (**70**) als achirales und optisch aktives Reagenz hergestellt. In Hemmtests zeigten die Caprolactone **68a** und **68b** eine schwache Wirkung gegen einige

Bakterienstämme und eine moderate Wirkung gegen Mikroalgen. Darüber hinaus konnten (*R,S*)-**68b** und (*R*)-**68a** eine gute wachstumshemmende Wirkung auf Tumorzellen nachgewiesen werden. (*R,S*)-**68b** arretiert Tumorzellen in der G1-Phase bei fehlender unspezifischer Zytotoxizität.

In GC/MS-Untersuchungen eines weiteren Streptomyccetenstammes (GW11/1124) wurden u.a. die Hauptkomponente **75** und verwandte Spurenstoffe detektiert. Die Struktur von **75** wurde anhand von MS-, IR- und NMR- spektroskopischen Experimenten untersucht und letztlich durch Röntgenstrukturmessung aufgeklärt. Es handelte sich um das bekannte (3*Z*,6*E*)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion (**75**), einem *N*-methylierten Stereoisomer des Albonoursins (**78**) (Abb. 5.2). Die Verbindungen **75** und **78** wurden bereits aus Streptomycceten isoliert und weisen antibakterielle und zytotoxische Aktivitäten auf. Die verwandten Spurenkomponenten des Extraktes konnten als Stereoisomere von **75** und als Didehydrodiketopiperazine **79a** und **79b** identifiziert werden. Bei **79a** und **79b** handelt es sich wahrscheinlich um Zwischenprodukte der Biosynthese von **75**.

Der lipophile Extrakt des Streptomycceten B6728 enthielt laut GC/MS-Experimenten lediglich die zwei Substanzen **80** und **82** im Verhältnis 70 : 30, die aufgrund ihres Massenspektrums nicht identifizierbar waren. Die Hauptkomponente **80** konnte ohne Isolierung mittels zweidimensionaler kernresonanzspektroskopischer Messungen untersucht werden. Basierend auf den NMR-Daten wurde das ungesättigte Disaccharid **80** identifiziert. Aufgrund des Massenspektrums der Nebenkompente wurde **82** die gesättigte Struktur des Disaccharids **80** zugeordnet (Abb. 5.2). Die Disaccharide sind Bestandteil biologisch aktiver Isotetracycline und Anthrachinone, zu denen die Gruppen der Vineomycine und Saquayamycine gehören. Ein Vineomycinderivat **81**, welches das ungesättigte Disaccharid **80** als Glykosidbaustein enthält, wurde in weiteren Extrakten des Stammes B6728 identifiziert. Unklar ist, ob sich die Ethylacetale **80** und **82** als überschüssige Speicherstoffe der Bakterien oder als Hydrolyseprodukte der chemischen Aufarbeitung im Fettphasenextrakt befanden.

Darüber hinaus wurden mittels GC/MS-Analyse *N*-Phenethylalkylamide **90** und *N*-substituierte Tyramine **91** identifiziert. Die Amide **90** und **91** konnten aufgrund ihrer dominanten Basisionen von $m/z = 104$ (**90**) und $m/z = 120$ (**91**) und weiteren charakteristischen aromatischen Fragmentierungen bestimmt werden. So konnten insgesamt elf *N*-Phenethylalkylamide **90** in dem Streptomyccetenstamm GW7/2495 detektiert werden. Das leichteste Homologe stellte das Acetamid **90b** und die schwersten stellten die Methylcapronamide **90j** und **90k** dar. Die massenspektroskopischen Ergebnisse wurden mittels Synthese einiger Referenzsubstanzen bestätigt. Im Fettphasenextrakt Hel11 konnten

hingegen neben geringen Mengen der Phenethylamide **90** die Tyramine *N*-Acetyltyramin (**91a**), *N*-Propanoyltyramin (**91b**), *N*-2-Methylbutanoyltyramin (**91c**), *N*-3-Methylbutanoyltyramin (**91d**) und *N*-4-Methylpentanoyltyramin (**91e**) identifiziert werden. Tyramin **91d** ist aus der Literatur als Naturstoff aus einem Corynebakterium bekannt, der eine Aktivität als Aldose-Reduktase-Inhibitor aufweist. Darüber hinaus ist über die biologische Aktivität oder physiologische Wirkung der Amide **90** und **91** nichts bekannt.

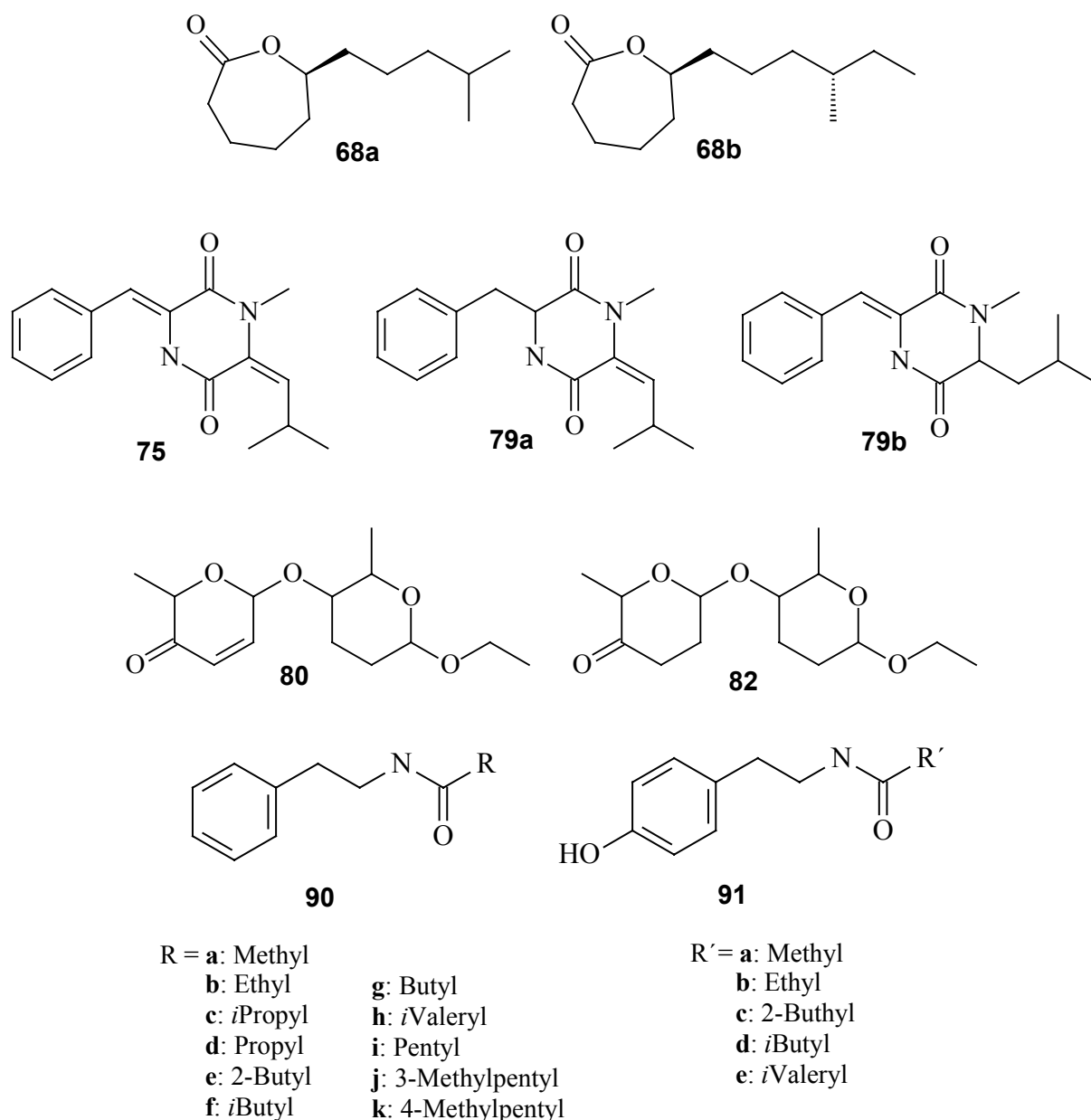


Abb. 5.2: Identifizierte Naturstoffe aus marinen Streptomyeten

6 EXPERIMENTELLER TEIL

6.1 Allgemeine Vorbemerkungen

Chemikalien und Arbeiten unter Inertbedingungen:

Die verwendeten Chemikalien wurden von den Firmen Aldrich, Fluka, Merck und Strem bezogen und wurden, wenn nicht anders beschrieben, ohne weitere Reinigung eingesetzt. Alle verwendeten Lösungsmittel wurden vor Gebrauch destilliert. Bei hydrolyse- und sauerstoffempfindlichen Substanzen wurde unter Stickstoffatmosphäre in ausgeheizten Apparaturen und mit getrockneten Lösungsmitteln gearbeitet: THF wurde über Natrium und Kalium mit Benzophenon, Dichlormethan über CaH_2 , Diethylether über LiAlH_4 , Toluol über Natrium, Ethanol über Natrium, Pyridin über KOH und Et_3N über CaH_2 destilliert.

Dünnschicht- und Säulenchromatographie:

Reaktionen wurden dünnschichtchromatographisch auf Kieselgelplatten der Firma Machery&Nagel (Polygram SIL G/UV₂₅₄) verfolgt. Die Detektion der Substanzen erfolgte unter ultraviolettem Licht oder mit einem Tauchreagenz. Als Tauchreagenzien wurden Bäder aus 2.5 g Molybdatophosphorsäure in 100 ml Ethanol oder 5 g Kaliumpermanganat, 20 g K_2CO_3 , 5 ml 1N NaOH in 300 ml Wasser verwendet. Zur Detektion wurden die Chromatogramme nach dem Eintauchen mit einem Heißluftfön erwärmt.

Die säulenchromatographische Trennung wurde an Kieselgel der Firma Merck (Korngröße 0.0063-0.2 mm ASTM) unter geringem Druck durchgeführt.

Analytische Geräte:

Gaschromatographische-massenspektroskopische Untersuchungen wurden auf einem GC 6890 mit nachgeschaltetem MSD 5973 der Firma Hewlett Packard durchgeführt. Der Gaschromatograph war mit einem Split/Splitless-Injektor und einer MS-Fused-Silica-Kapilarsäule (BPX5, SGE Inc., 30 m, 0.25 mm i.D., 0.25 μm Phasendicke) ausgestattet. Die Untersuchungen wurden mit konstantem Heliumstrom (1 ml/min) und einem Ofenprogramm von 50°C Ausgangstemperatur–5 min isotherm–10°C/min Heizrate–auf 300°C Endtemperatur durchgeführt. Die Heizrate bei der Untersuchung von Naturextrakten betrug 5°C/min. Das Massenspektrometer wurde mit 70eV Elektronenstoßionisierung betrieben. Die Bearbeitung der Chromatogramme und Massenspektren erfolgte mit Enhanced ChemStation, Version A.03.00, der Firma Hewlett Packard.

Die gaschromatographischen Trennungen wurden an einem GCTop 8000 der Firma ThermoQuest mit einem Flammenionisationsdetektor und einer Fused-Silica-Kapillarsäule (BPX5, SGE Inc., 25 m, 0.22 mm i.D., 0.25 µm Phasendicke) mit Wasserstoff als Trägergas durchgeführt (Ofenprogramm analog GC/MS-Messungen). Bearbeitet wurden die Chromatogramme mit ChromCard der Firma ThermoQuest.

Zur gaschromatographischen Isomerentrennung wurden stationäre chirale Phasen mit folgender Belegung verwendet:

- 2,6-Di-*O*-Methyl-3-*O*-Pentyl-β-cyclodextrin mit 50% OV 1701, 15 m, 0.32 mm i.D. (DMP);⁹⁷
- Hydrodex-6-TBDMS-2,3-di-*O*-acetyl-β-cyclodextrin, 60% in OV 1701, w/w, 15 m, 0.25 mm i.D. (DAT);⁹⁷
- Hydrodex-6-TBDMS der Firma Machery&Nagel (Hydrodex-(2,3-di-*O*-methyl-6-TBDMS)-&-β-cyclodextrin), 15 m, 0.25 mm i.D. (Hydrodex15);
- Hydrodex-6-TBDMS der Firma Machery&Nagel (Hydrodex-(2,3-di-*O*-methyl-6-TBDMS)-&-β-cyclodextrin,), 50 m, 0.25 mm i.D. (Hydrodex50).

Die Bedingungen der chiralen Gaschromatographie und die Retentionszeiten der getrennten Isomere sind, wenn nicht anders angegeben, stets bei dem ersten aufgeführten Stereoisomer einzusehen.

Für die GC/IR-Messungen wurde ein System der Firma Hewlett Packard verwendet. Es bestand aus einem HP 5965A Infrarotdetektor und einem HP 6890 Series Gaschromatographen, der mit Helium als Trägergas und einer konstanten Flussrate von 2ml/min betrieben wurde. Als Säule wurde eine HP5 (30 m, 0.32 mm i.D., 0.25 µm Filmdicke) verwendet. Die Messdaten wurden mit dem Programm GRAMS/32 (Version 4.14) ausgewertet.

HPLC-Messungen wurden an einem Spectra System von Thermoquest, bestehend aus einer Pumpe P4000, einem Autosampler AS3000 und einem Dioden-Array-Detektor SN4000, durchgeführt. Als Säule stand eine CN-Phase der Firma Merck (LiChrospher 100CN, 5 µm Partikelgröße) zur Verfügung. Die Flussrate betrug 1ml/min. Als Laufmittel wurden Isopropanol / Wasser-Gemische verwendet. Die Bearbeitung der Chromatogramme erfolgte mit ChromQuest 2.1 der Firma ThermoQuest.

Kernresonanzspektren wurden auf einem DRX-400 (^1H =400MHz, ^{13}C =100MHz) bzw. einem AC-200F (^1H =200MHz, ^{13}C =50MHz) der Firma Bruker gemessen. Tetramethylsilan wurde als interner Standard verwendet. Die Berechnung der ^1H - und ^{13}C -NMR-Verschiebungen wurden mit Hilfe des ACD/I-Labs Web Service HNMR 5.0 und CNMR 5.0, Version September 2001, durchgeführt.

Der Drehwert optisch aktiver Substanzen wurde auf einem Dr. Kernchen Propol Digital Automatic Polarimeter der Firma Dr. Kernchen in einer 1 ml Küvette bestimmt.

Derivatisierungsmethoden von Naturproben:

- Silylierung von Alkoholen und Säuren: Zu 20 μl einer Probe wurden 50 μl *N*-Methyl-*N*-trimethylsilylfluoracetamid (MSTFA) zugefügt. Das Reaktionsgefäß wurde fest verschlossen zwei Stunden auf 50°C erwärmt. Anschließend wurde überschüssiges MSTFA im Stickstoffstrom bei 50°C entfernt und der Rückstand in Dichlormethan oder Pentan aufgenommen.
- Methylierung von Carbonsäuren: Eine Lösung aus 20 mg Diazald (*N*-Methyl-*N*-nitroso-*p*-toluolsulfonamid) in 0.5 ml Diethylether / Diethylenglycolether (1 : 1) wurde zu 0.5 ml einer Lösung bestehend aus 10 g KOH in 100 ml Wasser / Methanol (1 : 1) gegeben und das entstehende Diazomethan gasförmig in die zu methylierende Probe in Diethylether eingeleitet. Die Methylierung ist abgeschlossen, wenn sich die Probe gelblich färbt. Das überschüssige Diazomethan wurde im Stickstoffstrom bei 50°C entfernt und der Rückstand in Dichlormethan bzw. Pentan aufgenommen.
- Methylierung von Carbonsäuren bzw. Umesterung von Carbonsäureestern zu Methylestern: Zu 50 μl einer Naturprobe wurden 50 μl Trimethylsulfoniumhydroxid (TMSH) (0.25M in Methanol) gegeben und die Probe 15 Minuten bei Raumtemperatur stehen lassen. Anschließend wurde im Stickstoffstrom bei 50°C restliches TMSH entfernt und der Rückstand in Dichlormethan aufgenommen.
- Hydrierung von Mehrfachbindungen: Eine Spatelspitze Pd/C wurde in 1 ml Methanol 30 Minuten unter Wasserstoffatmosphäre gesättigt. Anschließend wurde eine methanolische Lösung einer ungesättigten Substanz zugegeben und 30 Minuten unter Wasserstoffatmosphäre hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Pasteurpipette mit Kieselgel gefiltert, das Filtrat unter Stickstoffstrom bei 50°C vom Methanol befreit und der Rückstand in Dichlormethan oder Pentan aufgenommen.

- **DMDS-Addukte:** Eine Probe einer ungesättigten Substanz in Dichlormethan wurde mit 50 µl Dimethyldisulfid und 5 µl Iodlösung (60 mg Iod in 1 ml Diethylether) versetzt und fest verschlossen 24 h auf 50°C erwärmt. Die Lösung wurde mit gesättigter Na₂S₂O₃-Lösung gewaschen und die abgetrennte wässrige Phase dreimal mit Hexan extrahiert. Die organische Phase wurde über NaCl getrocknet und im Stickstoffstrom aufkonzentriert.

6.2 Allgemeine Arbeitsvorschriften

A. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Makrolactonisierung nach Corey und Nicolaou:⁴⁸

Unter Stickstoffatmosphäre wurde zu einem Gemisch aus 2,2'-Dithiopyridin (1.5 eq.) und Triphenylphosphin (1.5 eq.) gelöst in möglichst wenig trockenem Toluol eine Hydroxycarbonsäure (1 eq.) bei Raumtemperatur zugegeben. Die Lösung wurde fünf Stunden gerührt und anschließend mit trockenem Toluol auf eine 0.1M Lösung verdünnt. Mittels einer Spritzenpumpe wurde die Lösung über 15 Stunden zu siedendem trockenem Toluol (1 mg Hydroxycarbonsäure pro ml Toluol) getropft und weitere zehn Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt und das Produkt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 8-64%

B. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enzymatischen Oxidation mit Sojabohnen-Lipoxygenase:⁹⁸

Zu 230 ml pH 9-Puffer (0.1M, 0.0013M Natriumtetraborat, 0.0046M HCl) in einer Teflonapparatur wurde 1 mmol Fettsäure bei 4°C gegeben und mit 30 mg (320 Einheiten) Sojabohnenlipoxygenase versetzt. Es wurde langsam kontinuierlich Sauerstoff eingeleitet und nach zehn Minuten abermals 30 mg Lipoxygenase zugefügt. Nach zwei Stunden Reaktionszeit wurde das Gemisch mit 1N HCl auf pH 4 angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte wurden vereinigt und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde der Rückstand auf 0°C abgekühlt und mit 50 mg NaBH₄ in 50 ml Diethylether versetzt. Die Reduktion wurde nach vier Stunden mit gesättigter NH₄Cl-Lösung unterbrochen und die Phasen getrennt. Die organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde

flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (1 : 1) als Laufmittel gereinigt.

– Ausbeute: 23-37%

C. Allgemeine Arbeitsvorschrift der Veresterung:⁷³

Zu 1.1 eq. einer Carbonsäure wurden 1.5 eq. SOCl_2 unter N_2 -Atmosphäre gegeben und eine Stunde bei 45°C gerührt. Überschüssiges Thionylchlorid wurde im Vakuum entfernt und der Rückstand mit einem sekundärem Alkohol (1 eq.) in Dichlormethan aufgenommen. Die Lösung wurde zwei Stunden unter Rückfluss erhitzt, anschließend abgekühlt mit Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt. Das Rohprodukt wurde flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 57-81%.

D. Alkenringschlussmetathese:⁷³

Zu einer 2 mM Lösung eines Diens (1eq.) in absolutem Dichlormethan wurde eine Spatelspitze (1/20 eq.) Bis(tricyclohexylphosphin)benzylidinruthenium(IV)dichlorid (Grubbs-Katalysator) unter Stickstoffatmosphäre zugefügt und die Lösung 36 Stunden unter Rückfluss erwärmt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 32-63%.

E. Allgemeine Arbeitsvorschrift der Alkinringschlussmetathese:⁹⁹

Eine 5mM Lösung eines Diins (1 eq.), *p*-Chlorphenol (1 eq.) und $\text{Mo}(\text{CO})_6$ (1/20 eq.) in trockenem Chlorbenzol wurde zwei Tage unter Stickstoffatmosphäre unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan : Diethylether, 19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 75-88%.

F. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Alkylbromiden aus Alkoholen:

Triphenylphosphin (2 eq.) wurde in absolutem Dichlormethan bei 0°C gelöst und tropfenweise mit einer 0.2M Bromlösung (2 eq.) in Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Nach 30-minütigem Rühren wurde der Alkohol (1 eq.) zugefügt, die Lösung auf

Raumtemperatur erwärmt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde dreimal mit Wasser gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und der Rückstand mittels Kieselgelfiltration mit Pentan als Laufmittel gereinigt.

– Ausbeute: 46-92%.

G. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Alkylierung von Cyclohexanon in C-2-Position:¹⁰⁰

Zu einer unter Rückfluss siedenden 0.15M Lösung aus Kalium-*tert.*-butanolat (1 eq.) in *tert.*-Butanol wurden Cyclohexanon (1eq.) und einem Alkylbromid (1.1 eq.) unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Das Gemisch wurde 2.5 Stunden unter Rückfluss erhitzt und dann auf Raumtemperatur abgekühlt. Es wurde mit 1N HCl angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert, über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Pentan / Diethylether, 9 : 1).

– Ausbeute: 32-44%.

H. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur enantioselektiven Alkylierung von Cyclohexanonimin in C-2-Position:⁷⁸

Diisopropylamin (1.05 eq.) wurde in absolutem THF unter Stickstoffatmosphäre auf 0°C gekühlt und mit Butyllithium (1.05 eq., 1.6M in Hexan) versetzt. Die Lösung wurde nach 15 Minuten auf –30°C temperiert und mit einer 10M Lösung aus (*S*)-Cyclohexyliden-(1-methoxymethyl-2-phenyl-ethyl)-amin (**71**) (1 eq.), das laut Meyers et al. hergestellt wurde,⁷⁸ in absolutem THF über 15 Minuten zugetropft. Nach 90 Minuten wurde auf –78°C gekühlt und das Alkylbromid (1.05 eq.) gelöst in THF (3- bis 4-faches Volumen) über einen Zeitraum von einer Stunde zugetropft. Die Reaktion wurde nach 90 Minuten bei –30°C mit gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt, der Rückstand sofort in Pentan (2 Teile) aufgenommen und mit gesättigter Weinsäurelösung (3 Teile) 30 Minuten bei Raumtemperatur hydrolysiert. Anschließend wurden die Phasen getrennt und die wässrige dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Reinigung erfolgte flashchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (9 : 1) als Laufmittel. – Ausbeute: 61-71%.

I. Allgemeine Arbeitsvorschrift zur Darstellung von Caprolactonen durch Baeyer-Villiger-Oxidation aus 2-Alkylcyclohexanon:¹⁰²

Eine Lösung aus 2-Alkylcyclohexanon (1 eq. 0.2M in Dichlormethan) wurde mit *m*-Chlorperbenzoesäure (2 eq., 70%) bei 0°C versetzt, auf Raumtemperatur erwärmt und 48 Stunden gerührt. Anschließend wurde gesättigte Na₂S₂O₃-Lösung zugefügt und 30 Minuten gerührt. Die Phasen wurden getrennt und die wässrige dreimal mit Dichlormethan extrahiert. Der vereinigte organische Extrakt wurde mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt per Flashsäulenchromatographie an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 5 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 65-89%.

6.3 Synthese der β -Butanolide aus *Idea Leuconoe*

6.3.1 Synthese von *Viridiflorinlacton*

2-(Diethylphosphono)-3-methylbuttersäureethylester (31a):

Kalium-*tert.*-butanolat (3.08 g, 27.5 mmol) wurde zu einer Lösung aus 5 ml Ethyldiethylphosphonoacetat (25 mmol) in 25 ml DMSO bei 0°C portionsweise unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Kalium-*tert.*-butanolates bei Raumtemperatur wurden 2.75 ml (27.5 mmol) 2-Propyliodid zugetropft und eine Stunde bei 60°C gerührt. Anschließend wurden 30 ml gesättigte NH₄Cl-Lösung zugefügt und das Gemisch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde der 2-(Diethylphosphono)-3-methylbuttersäureethylester (**31a**) erhalten, der ohne Reinigung charakterisiert und eingesetzt werden konnte.

– Ausbeute: 6.2 g, 93%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 1.00 (dd, 3H, CH₃, H-4, *J* = 7.6 Hz, *J* = 1.3 Hz), 1.14 (d, 3H, CH₃, 3-CH₃, *J* = 6.7 Hz), 1.27-1.34 (m, 9H, CH₃), 2.32-2.43 (m, 1H, CH, H-3), 2.72 (dd, 1H, CH, H-2, *J* = 9.3 Hz, *J* = 20.2 Hz), 4.10-4.24 (m, 4H, POCH₂), 4.20 (q, 2H, OCH₂, *J* = 7.1 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100 MHz): δ 14.1 (q), 16.3 (q, *J* = 6.1 Hz), 21.6 (q, *J* = 11.8 Hz), 21.7 (q, *J* = 1.8 Hz), 28.3 (d, C-3, *J* = 4.5 Hz), 53.4 (d, C-2, *J* = 132.9 Hz), 61.1 (t), 62.3 (t, *J* = 3.0 Hz), 62.4 (t, *J* = 2.4 Hz), 169.3 (s, C-1, *J* = 4.1 Hz). – EIMS

(*m/z*): 55 (11), 81 (20), 83 (19), 88 (13), 105 (18), 109 (12), 111 (11), 122 (15), 123 (55), 125 (20), 129 (11), 137 (20), 138 (14), 151 (38), 152 (62), 169 (24), 179 (45), 180 (13), 193 (28), 197 (78), 221 (52), 224 (100).

(*Z*)-2-(1-Methylethyl)-but-2-ensäureethylester (2-Isopropylcrotonsäureethylester) (30a):

Zu einer Lösung aus 5.8 g (20 mmol) Phosphonoacetat **31a** in 60 ml THF wurden bei -78°C 23 ml (23 mmol, 1N Lösung in Hexan) einer LiHMDS-Lösung unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Anschließend wurden schnell 1.3 ml (22 mmol) Acetaldehyd zugefügt und 90 Minuten bei -78°C gerührt. Die Aufarbeitung erfolgte durch Zugabe von ca. 60 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung und nachfolgender dreimaliger Extraktion der wässrigen Phase mit Diethylether. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und am Rotationsverdampfer aufkonzentriert. Das Rohprodukt wurde an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (19 : 1) als Laufmittel gereinigt. Das Verhältnis der entstandenen (*Z* : *E*)-Isomere wurde mittels gaschromatographischer Untersuchung ermittelt und betrug 88 : 12. Die Diastereomere konnten anhand ihrer NMR-Daten identifiziert werden.³⁷

– Ausbeute: 2.54 g, 81%. **(*Z*)-Isomer:** – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.99 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.9$ Hz), 1.25 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.80 (dd, 3H, CH_3 , H-4, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 2.62 (m, 1H, 2-CH), 4.17 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz), 5.76 (dq, 1H, CH, H-3, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.3 (q), 15.4 (q), 21.8 (q), 31.5 (d, 2-CH), 60.0 (t, OCH_2), 129.6 (d, C-3), 140.0 (s, C-2), 169.1 (s, C-1). – EIMS (*m/z*): 43 (20), 53 (13), 55 (64), 59 (15), 67 (43), 69 (18), 81 (13), 82 (12), 83 (100), 95 (49), 109 (12), 110 (18), 111 (65), 113 (40), 141 (25), 156 (52); **(*E*)-Isomer:** – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.11 (d, 6H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 7.0$ Hz), 1.23 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 1.73 (d, 3H, CH_3 , H-4, $J = 7.2$ Hz), 2.86 (quin, 1H, 2-CH), 4.10 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz), 6.59 (q, 1H, CH, H-3, $J = 7.2$ Hz). – EIMS (*m/z*): 43 (18), 45 (10), 53 (13), 55 (71), 59 (13), 67 (46), 68 (10), 69 (23), 81 (19), 82 (14), 83 (100), 95 (48), 109 (21), 110 (26), 111 (70), 113 (41), 127 (16), 141 (24), 156 (56).

**(*S,S*)-2,3-Dihydroxy-2-(1-methylethyl)-buttersäureethylester
((*S,S*)-Viridiflorinsäureethylester):³¹**

Eine Lösung aus 6.9 g AD-mix- α und 50 ml *tert.*-Butanol / Wasser- Gemisch (1 : 1) wurden fünf Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann bei 0°C mit 460 mg (5.2 mmol) Methansulfonamid und 790 mg (5.1 mmol) Crotonsäureester **30a** versetzt. Nach 42 Stunden wurden portionsweise 7.3 g (57.5 mmol) Na_2SO_3 zugegeben und 30 Minuten gerührt. Nach

Zugabe von 50 ml Wasser wurde das Reaktionsgemisch viermal mit Ethylacetat extrahiert und anschließend mit 1N NaOH-Lösung und mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Der organische Extrakt wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Produkt wurde mittels Flashsäulenchromatographie an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 1 : 1) gereinigt. Der dr und ee wurden durch gaschromatographische Untersuchung an chiraler stationärer Phase (DAT) bei 70°C isotherm bestimmt.

– Ausbeute: 670 mg, 70%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.90 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 0.93 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 1.31 (t, 3H, CH_3CH_2 , $J = 7.1$ Hz), 2.01-2.08 (m, 1H, 2-CH), 2.22 (d, 3H, CH_3 , H-4, $J = 3.8$ Hz), 4.34 (q, 2H, CH_2O , $J = 7.1$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.2 (q), 16.1 (q), 17.5 (q), 32.3 (d, 2-C), 62.1 (t, OCH_2), 70.3 (d, C-3), 82.9 (s, C-2). – EIMS (m/z): 43 (61), 44 (13), 45 (12), 55 (11), 56 (18), 57 (22), 71 (27), 73 (16), 85 (19), 99 (11), 117 (100), 132 (73). – ee = 87%, dr = 95 : 5. – $\text{rt}_{(R,R)\text{-Viridiflorinsäureethylester}} = 30.3$ min, $\text{rt}_{(S,S)\text{-Viridiflorinsäureethylester}} = 31.6$ min, $\text{rt}_{(R^*,S^*)\text{-Viridiflorinsäureethylester}} = 32.9$ min.

(*R,R*)-2,3-Dihydroxy-2-(1-methylethyl)-buttersäureethylester ((*R,R*)-Viridiflorinsäureethylester):

Die Durchführung erfolgte analog (*S,S*)-Viridiflorinsäureethylester. Anstelle des AD-mix- α wurde AD-mix- β verwendet. Informationen zur chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (*S,S*)-Viridiflorinsäureethylester.

– Ausbeute: 270 mg, 83%. – ee = 83%, dr = 93 : 7.

(*S,S*)-2,3-Dihydroxy-2-(1-methylethyl)-buttersäure ((*S,S*)-Viridiflorinsäure) ((*S,S*)-29a):

Zu einer Lösung aus 560 mg (2.9 mmol) (*S,S*)-Viridiflorinsäureethylester in 7 ml Ethanol / Wasser (1 : 1) wurden 490 mg (8.7 mmol) KOH zugefügt und 36 Stunden bei 50°C gerührt. Anschließend wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert und mit NaCl gesättigt. Nach fünfmaliger Extraktion mit Diethylether wurde die organische Phase über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer abdestilliert und das Rohprodukt aus Ethylacetat umkristallisiert. Durch die Umkristallisierung konnte der ee nicht verbessert werden, was durch chirale Gaschromatographie (DAT) des entsprechenden Methylesters überprüft wurde.

– Ausbeute: 0.39 g, 85%. – $^1\text{H-NMR}$ (CD_3OD , 400MHz) δ : 0.96 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 0.99 (d, 3H, $\text{CH}(\text{CH}_3)_2$, $J = 6.8$ Hz), 1.25 (d, 3H, CH_3 , H-4, $J = 6.4$ Hz), 2.17 (sep, 1H, 2-CH, $J = 6.8$ Hz), 4.02 (q, 1H, CH, H-3, $J = 6.4$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CD_3OD ,

100MHz) δ : 16.8 (q), 17.9 (q), 18.1 (q), 33.7 (d, 2-C), 71.1 (d, C-3), 84.1 (s, C-2), 177.1 (s, C-1).

(+)-(R,R)-2,3-Dihydroxy-2-(1-methylethyl)-buttersäure ((R,R)-Viridiflorinsäure)

((R,R)-23a):

Die Durchführung erfolgte analog (S,S)-**29a**. Anstelle des (S,S)-Viridiflorinsäureethylesters wurde das entsprechende (R,R)-Enantiomer verwendet. NMR-Daten siehe (S,S)-**29a**.

– Ausbeute: 220 mg, 82%. – $[\alpha]_D^{20} = +4.1$ (c = 2.1, H₂O).

(–)-(S,S)-2-Hydroxy-2-(1-methylethyl)-3-butanolid ((S,S)-Viridiflorinlacton) ((S,S)-28a):

Bei 0°C wurden 165 mg (1.1 mmol) (S,S)-Viridiflorinsäure ((S,S)-**29a**) in 2 ml trockenem Pyridin gelöst und mit 0.09 ml (1.2 mmol) Methansulfonylchlorid unter Stickstoffatmosphäre versetzt. Das Reaktionsgefäß wurde über Nacht verschlossen in den Kühltank (4°C) gestellt. Anschließend wurde mit Eiswasser hydrolysiert und das Reaktionsgemisch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit CuSO₄-Lösung gewaschen bis die Farbe der wässrigen Phase blassblau blieb und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Lacton (S,S)-**28a** ohne weitere Reinigung erhalten. Der dr und ee wurden durch Gaschromatographie an chiraler stationärer DMP-Phase ermittelt (Ofenprogramm: 50°C-3°/min-180°C).

– Ausbeute: 95 mg, 65%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.91 (d, 3H, CH(CH₃)₂, J = 6.8 Hz), 1.08 (d, 3H, CH(CH₃)₂, J = 6.8 Hz), 1.46 (d, 3H, CH₃, H-4, J = 6.6 Hz), 2.18 (sep, 1H, 2-CH, J = 6.8 Hz), 4.57 (q, 1H, CH, H-3, J = 6.6 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 15.35 (q), 15.37 (q), 16.1 (q), 28.3 (d, 2-C), 82.5 (d, C-3), 88.6 (s, C-2), 172.2 (s, C-1). – EIMS (m/z): 41 (34), 43 (100), 45 (49), 55 (23), 57 (99), 67 (29), 71 (38), 72 (24), 85 (57), 100 (51). – HRMS: berechnet für C₆H₁₂O (M⁺ - CO₂) 100.08882, gefunden 100.08906. – $[\alpha]_D^{20} = -69.0$ (c = 2.5, Diethylether). – ee = 88%, dr = 90 : 10. – $rt_{(R^*,S^*)-28a} = 22.0$ min, $rt_{(S,S)-28a} = 24.0$ min, $rt_{(R,R)-28a} = 24.4$ min.

(+)-(R,R)-2-Hydroxy-2-(1-methylethyl)-3-butanolid ((R,R)-Viridiflorinlacton)

((R,R)-28a):

Die Durchführung erfolgte analog (S,S)-**28a**. Anstelle von (S,S)-**29a** wurde (R,R)-**29a** verwendet. Informationen zur chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (S,S)-**28a**.

– Ausbeute: 42 mg, 67%. – $[\alpha]_D^{20} = +70.6$ (c = 2.0, Diethylether). – ee = 84%, dr = 90 : 10.

6.3.2 Synthese von Norviridiflorinlacton:

2-Diethylphosphonobuttersäureethylester (31b):

Kalium-*tert.*-butanolat (2.42 g, 21.5 mmol) wurde zu einer Lösung aus Ethyldiethylphosphonoacetat (4 ml, 18 mmol) in 12 ml DMSO bei 0°C unter Stickstoffatmosphäre portionsweise zugegeben. Nach vollständigem Auflösen des Kalium-*tert.*-butanolates bei Raumtemperatur wurden 1.7 ml (21.5 mmol) Ethyliodid zugetropft und eine Stunde bei 50°C gerührt. Anschließend wurde gesättigte NH₄Cl-Lösung (ca. 30 ml) zugefügt und das Gemisch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittels wurde 2-Diethylphosphonobuttersäureethylester (**31b**) erhalten, der ohne Reinigung charakterisiert und eingesetzt werden konnte.

– Ausbeute: 4.0 g, 88%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.98 (dt, 3H, CH₃, H-4, *J* = 7.4 Hz, *J* = 0.9 Hz), 1.25-1.37 (m, 9H, CH₃CH₂O), 1.90-1.99 (m, 2H, CH₂, H-3), 2.81-2.90 (m, 1H, CH, H-2), 4.11-4.25 (m, 6H, OCH₂CH₃). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 12.7 (q, *J* = 15.9 Hz), 13.9 (q), 16.06 (q, *J* = 16.1 Hz), 16.12 (q, *J* = 16.1 Hz), 20.4 (t, C-3, *J* = 5.0 Hz), 47.2 (d, C-2, *J* = 131.4 Hz), 61.0 (t, OCH₂), 62.3 (t, POCH₂, *J* = 6.5 Hz), 62.4 (t, POCH₂, *J* = 6.9 Hz), 168.9 (s, C-1, *J* = 4.6 Hz). – EIMS (*m/z*): 41 (18), 55 (21), 65 (20), 69 (23), 81 (41), 88 (13), 91 (19), 99 (25), 105 (21), 109 (50), 122 (11), 123 (83), 125 (16), 127 (18), 137 (13), 138 (56), 151 (51), 152 (45), 155 (30), 165 (16), 169 (16), 179 (91), 197 (55), 207 (100), 224 (84), 225 (13), 237 (37).

2-[Bis-(2,2,2-trifluoroethoxy)-phosphoryl]-buttersäureethylester (32):⁴²

Zu 4.0 g (16 mmol) Ethylphosphonoacetat **31b** wurden bei 0°C 12.8 g (62 mmol) PCl₅ in kleinen Portionen unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Das Gemisch wurde eine Stunde bei Raumtemperatur und anschließend drei Stunden bei 75°C gerührt. Der Überschuss an PCl₅ und das entstandene POCl₃ wurde unter Vakuum abdestilliert und das Rohdichlorid in 50 ml trockenem Toluol aufgenommen. Die Lösung wurde auf 0°C gekühlt und mit einer Lösung aus 3 ml (41 mmol) Trifluorethanol, 6 ml (41 mmol) Triethylamin und 50 ml trockenem Toluol versetzt. Nach einstündiger Reaktionszeit wurde Toluol im Vakuum entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Pentan / Diethylether, 2 : 1).

– Ausbeute: 2.5 g, 43%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.04 (t, 3H, CH₃, H-4, *J* = 7.4 Hz), 1.30 (t, 3H, CH₃CH₂O, *J* = 7.2 Hz), 1.95-2.05 (m, 2H, CH₂, H-3), 3.03 (dq, 1H, CH, H-2,

$J = 4.9$ Hz, $J = 21.6$ Hz), 4.24 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz), 4.43 (q, 4H, OCH_2CF_3 , $J = 8.2$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 12.4 (q), 13.9 (q), 20.6 (t, C-3, $J = 5.9$ Hz), 47.1 (d, C-2, $J = 136.9$ Hz), 62.0 (t, OCH_2), 62.3 (t, OCH_2CF_3 , $J = 38.1$ Hz), 62.6 (t, OCH_2CF_3 , $J = 5.6$ Hz, $J = 38.1$ Hz), 121.0 (s, CF_3 , $J = 7.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 123.8 (s, CF_3 , $J = 7.5$ Hz, $J = 8.3$ Hz), 167.9 (s, C-1, $J = 3.5$ Hz). – EIMS (m/z): 41 (19), 87 (10), 115 (21), 243 (18), 260 (27), 273 (100), 274 (11), 287 (64), 288 (24), 295 (11), 305 (12), 315 (66), 332 (27).

(Z)-2-Ethylbut-2-ensäureethylester (2-Ethylcrotonsäureethylester) (30b):⁴²

Eine Lösung aus 5.8 g (20 mmol) Phosphonobutyrat **32**, 1.46 g (5.5 mmol) 18-Krone-6 und 100 ml THF wurden unter Stickstoffatmosphäre auf -78°C gekühlt und mit 2.8 ml (5.5 mmol, 2N in THF) NaHMDS-Lösung versetzt. Anschließend wurden 0.3 ml (5.5 mmol) Acetaldehyd auf einmal zugegeben und das Reaktionsgemisch 90 Minuten bei -78°C gerührt. Die Reaktion wurde mit ca. 100 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung abgebrochen und die wässrige Phase dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel gereinigt (Pentan / Diethylether, 19 : 1). Die entstandenen Diastereomere konnten mittels NMR identifiziert werden und ihr Verhältnis ($Z : E = 93 : 7$) mittels gaschromatographischer Untersuchung bestimmt werden.³⁷

– Ausbeute: 0.7 g, 89%. **(Z)-Isomer**: – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.03 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.4$ Hz), 1.31 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz), 1.95 (dt, 3H, CH_3 , H-4, $J = 7.2$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 2.27 (tq, 2H, 2- CH_2 , $J = 7.4$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 4.22 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz), 5.96 (tq, 1H, CH, H-3, $J = 7.1$ Hz, $J = 1.2$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 13.6 (q), 14.3 (q), 15.6 (q), 27.5 (t, 2-C), 59.9 (t, OCH_2), 134.6 (d, C-3), 136.4 (s, C-2), 168.3 (s, C-1). – EIMS (m/z): 39 (26), 41 (83), 43 (11), 53 (22), 55 (10), 67 (30), 68 (17), 69 (100), 81 (27), 95 (11), 96 (28), 97 (93), 99 (84), 114 (56), 127 (16), 142 (80); **(E)-Isomer**: – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.00 (t, 3H, CH_2CH_3 , $J = 7.5$ Hz), 1.31 (t, 3H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.2$ Hz), 1.80 (d, 3H, CH_3 , H-4, $J = 7.2$ Hz), 2.30 (q, 2H, 2- CH_2 , $J = 8.0$ Hz), 4.19 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.1$ Hz), 6.81 (q, 1H, CH, H-3, $J = 7.1$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 13.5 (q), 13.9 (q), 15.3 (q), 26.9 (t, 2-C), 60.2 (t, OCH_2), 134.6 (d, C-3), 135.0 (s, C-2), 167.8 (s, C-1). – EIMS (m/z): 53 (18), 67 (27), 68 (17), 69 (99), 81 (16), 95 (15), 96 (17), 97 (100), 99 (59), 113 (11), 114 (46), 127 (29), 142 (72).

(–)-(S,S)-2,3-Dihydroxy-2-ethylbuttersäureethylester ((S,S)-Norviridiflorinsäureethylester):³¹

Die Reaktion wurde analog dem (S,S)-Viridiflorinsäureethylester ausgehend von 2-Ethylcrotonsäureethylester (**30b**) durchgeführt. Der dr und ee wurden mittels Gaschromatographie an chiraler DAT-Phase bestimmt (Ofenprogramm: 65°C isotherm).

– Ausbeute: 0.29 g, 73%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.86 (t, 3H, CH₂CH₃, *J* = 6.9 Hz), 1.15 (d, 3H, CH₃, H-4, *J* = 6.4 Hz), 1.32 (t, 3H, CH₃CH₂O, *J* = 7.1 Hz), 1.81 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.82 (m, 1H, CH, H-3), 4.28 (q, 2H, CH₂O, *J* = 7.2 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 7.8 (q, CH₂CH₃), 14.2 (q, CH₃CH₂O), 17.7 (q, C-4), 28.2 (t, 2-C), 62.1 (t, OCH₂), 71.8 (d, C-3), 80.6 (s, C-2), 174.9 (s, C-1). – EIMS (*m/z*): 43 (39), 45 (30), 47 (16), 57 (100), 58 (16), 85 (16), 89 (36), 103 (56), 104 (58), 132 (77). – [α]_D²⁰ = –0.9 (c = 3.1, Diethylether). – ee = 95%, dr = 90 : 10. – rt_{(R,R)-Norviridiflorinsäureethylester} = 29.6 min, rt_{(S,S)-Norviridiflorinsäureethylester} = 33.2 min, rt_{(R*,S*)-Norviridiflorinsäureethylester} = 36.00 min.

(+)-(R,R)-2,3-Dihydroxy-2-ethylbuttersäureethylester ((R,R)-Norviridiflorinsäureethylester):

Die Reaktion wurde analog (S,S)-Viridiflorinsäureethylester ausgehend vom 2-Ethylcrotonsäureethylester (**30b**) durchgeführt. Anstelle des AD-mix-α wurde AD-mix-β verwendet. Die Informationen zur chiralen GC, NMR- und MS-Daten sind unter (S,S)-Norviridiflorinsäureethylester einzusehen.

– Ausbeute: 190 mg, 74%. – [α]_D²⁰ = +1.1 (c = 1.4, Diethylether). – ee = 93%, dr = 97 : 3.

(S,S)-2,3-Dihydroxy-2-ethylbuttersäure ((S,S)-Norviridiflorinsäure) ((S,S)-29b):

Zu einer Lösung aus 200 mg (1.1 mmol) (S,S)-Norviridiflorinsäureethylester in 20 ml Isopropanol wurde bei 0°C eine Lösung aus 130 mg (5.5 mmol) LiOH in 4 ml Wasser zugegeben und fünf Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand mit 1N HCl auf pH 2 angesäuert und mit NaCl gesättigt. Anschließend wurde die wässrige Phase fünfmal mit Diethylether extrahiert, der organische Extrakt über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde aus Ethylacetat umkristallisiert, wodurch keine Verbesserung des ee erzielt werden konnte.

– Ausbeute: 90 mg, 56%. – ¹H-NMR (CD₃OD, 400MHz) δ: 0.80 (t, 3H, CH₂CH₃, *J* = 7.5 Hz), 1.05 (d, 3H, CH₃, C-4, *J* = 6.5 Hz), 1.70 (m, 2H, CH₂CH₃), 3.73 (q, 1H, CH, H-3, *J* = 6.4 Hz). – ¹³C-NMR (CD₃OD, 100MHz) δ: 8.3 (q, CH₂CH₃), 17.9 (q, C-4), 29.8 (t, 2-C), 72.5 (d, C-3), 81.9 (s, C-2), 177.5 (s, C-1).

(+)-(R,R)-2,3-Dihydroxy-2-ethylbuttersäure ((R,R)-Norviridiflorinsäure) ((R,R)-29b):

Durchführung und NMR-Daten siehe (S,S)-29b. Anstelle des (S,S)-Norviridiflorinsäureethylesters wurde das (R,R)-Enantiomer eingesetzt.

– Ausbeute: 72 mg, 56%. – $[\alpha]_D^{20} = +1.4$ (c = 1.0, H₂O).

(S,S)-2-Hydroxy-2-ethyl-3-butanolid ((S,S)-Norviridiflorinlacton) ((S,S)-28b):

Die Reaktion wurde analog (S,S)-Viridiflorinlacton ((S,S)-28a) ausgehend von (S,S)-29b durchgeführt. Versuche, das Rohprodukt chromatographisch bzw. destillativ zu reinigen schlugen aufgrund der Instabilität des Produktes fehl. Der dr und ee wurden mittels GC-Messungen an chiraler stationärer Phase (DMP) ermittelt (Ofenprogramm: 50°C-3°C/min-180°C).

– Ausbeute: 24 mg, 68%. – ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400MHz) δ: 1.00 (t, 3H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz), 1.38 (d, 3H, CH₃, H-4, J = 6.5 Hz), 1.70 (dq, 1H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz, J = 15.0 Hz), 1.81 (dq, 1H, CH₂CH₃, J = 7.5 Hz, J = 15.0 Hz), 4.54 (q, 1H, CH, H-3, J = 6.5 Hz). – ¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 100MHz) δ: 12.9 (q, CH₂CH₃), 15.1 (q, C-4), 23.9 (t, 2-C), 82.2 (d, C-3), 86.7 (s, C-2). – EIMS (m/z): 43 (25), 45 (26), 53 (10), 57 (100), 86 (31). – HRMS: berechnet für C₄H₆O₂ (M⁺ - C₂H₄O) 86.03678, gefunden 86.03883; berechnet für C₅H₁₀O (M⁺ - CO₂) 86.073717, gefunden 86.07476. – ee > 95%, dr = 96 : 4. – rt_{(R*,S*)-28b} = 20.5 min, rt_{(R*,S*)-28b} = 20.6 min, rt_{(S,S)-28b} = 22.2 min, rt_{(R,R)-28b} = 23.1 min.

(R,R)-2-Hydroxy-2-ethyl-3-butanolid ((R,R)-Norviridiflorinlacton) ((R,R)-28b):

Durchführung ausgehend (R,R)-29b. Informationen zur chiralen GC, NMR- und MS-Daten sind bei (S,S)-28b einzusehen.

– Ausbeute: 22 mg, 68%. – ee = 93%, dr = 97 : 3.

6.4 Synthese von Niaviolid und Epoxyniaviolid aus *Amauris niavius*

Für die Strukturaufklärung des natürlichen Epoxyniaviolids (**33**) and des Niaviolids (**34**) stand ca. 1 mg durch präparative GC isoliertes Epoxyniaviolid (**33**) aus den Haarpinseln von *A. niavius*, sowie GC/MS-Messungen des Gesamtextraktes und des hydrierten Gesamtextraktes (LiAlH₄) zur Verfügung. Von dem isolierten Naturstoff **33** wurden eindimensionale und zweidimensionale ¹H-NMR-Messungen in C₆D₆ (400MHz)

aufgenommen, eine Probe wurde mit TMSH verseift und anschließend mit MSTFA silyliert. Die ^1H -NMR-Daten sind bei dem synthetischen (S^*,S^*)-**33** einzusehen.

10,11-Epoxy-3,7,11-trimethyl-12-trimethylsilanyloxydodeca-2,6-diensäuremethylester:

– EIMS (m/z): 43 (20), 45 (12), 53 (14), 55 (40), 57 (14), 59 (22), 67 (18), 69 (14), 73 (100), 74 (10), 75 (31), 77 (13), 79 (17), 81 (33), 82 (23), 83 (18), 85 (31), 91 (18), 93 (72), 95 (18), 103 (19), 105 (16), 107 (18), 109 (10), 111 (23), 114 (29), 115 (28), 121 (34), 130 (44), 131 (30), 133 (15), 135 (11), 143 (13), 145 (11), 147 (29), 156 (20), 157 (12), 159 (15), 183 (15), 192 (11).

Die Synthese der Niaviolide wurde vorerst kombinatorisch ausgehend von dem Isomerengemisch des Farnesols und anschließend (E)-selektiv ausgehend von (E,E)-Farnesol durchgeführt. Im Folgenden sind die Durchführungen und die analytischen Daten der (E)-selektiven Synthese angeführt. Die kombinatorische Synthese wurde analog durchgeführt. Darüber hinaus wurden die NMR- und MS-Daten der isolierten Niaviolide (Z,Z,E)-**34** und (Z,E,E)-**34** aus der kombinatorischen Synthese aufgeführt.

(E,E)-Farnesal:¹⁰²

Es wurden 4 ml (16 mmol) (E,E)-Farnesol in 140 ml Dichlormethan auf 0°C gekühlt und mit 9 g (24 mmol, 1.5 eq.) PDC portionsweise versetzt. Das Gemisch wurde 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 100 ml Diethylether verdünnt und der anorganische Feststoff über eine Kurzsäule (Kieselgel) abfiltriert. Das Filtrat wurde vom Lösungsmittel befreit und das Produkt quantitativ ohne weitere Reinigungsschritte erhalten.

– ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.67 (s, 3H, CH_3), 2.17 (s, 3H, 3- CH_3), 1.88-2.28 (m, 8H, CH_2), 5.06 (m, 2H, CH, H-6, H-7), 5.89 (d, 1H, CH, H-2, $J = 9.0$ Hz), 9.99 (d, 1H, CH, H-1, $J = 12.0$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 16.0 (q), 17.6 (q), 17.7 (q), 25.6 (q), 25.7 (t), 26.6 (t), 39.6 (t), 40.6 (t), 122.4 (d), 124.1 (d), 127.4 (d, C-2), 131.5 (s), 136.5 (s), 163.8 (s, C-3), 191.2 (s, C-1). – EIMS (m/z): 41 (53), 53 (13), 55 (14), 67 (15), 69 (100), 81 (22), 84 (56), 93 (10), 136 (10).

(E,E)-Farnesensäuremethylester (35):¹⁰³

Zu einer Suspension aus 3.4 g (51.8 mmol) KCN, 0.8 ml (15.8 mmol) Essigsäure, 19.5 g (224 mmol) aktiviertem MnO_2 und 45 ml Methanol wurden 2.6 g (11.8 mmol) (E,E)-Farnesal bei 0°C zugetropft. Nach 24-stündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Gemisch über eine Kieselgelsäule filtriert und das Filtrat aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit 50 ml

Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Produkt konnte ohne Reinigung weiter umgesetzt werden.

– Ausbeute: 2.24 g, 75%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.60 (s, 3H, CH_3), 1.64 (s, 3H, CH_3), 1.74 (d, 3H, CH_3 , $J = 1.0$ Hz), 1.98-2.22 (m, 8H, CH_2), 2.17 (d, 3H, 3- CH_3 , $J = 1.1$ Hz), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 5.08-5.13 (m, 2H, CH, H-6, H-10), 5.66 (d, 1H, CH, H-2, $J = 1.1$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 16.0 (q), 17.6 (q), 18.8 (q), 25.6 (q), 25.9 (t), 26.6 (t), 39.6 (t), 40.9 (t), 50.7 (q, OCH_3), 115.2 (d, C-2), 122.8 (d), 124.2 (d), 131.3 (s, C-11), 134.6 (s, C-7), 160.1 (s, C-3), 167.2 (s, C-1). – EIMS (m/z): 41 (43), 53 (13), 55 (11), 67 (14), 69 (100), 79 (10), 81 (27), 82 (17), 83 (10), 93 (11), 114 (43), 121 (33), 123 (10), 136 (13), 137 (10), 207 (11).

(*E,E,E*)-12-Hydroxyfarnesensäuremethylester (36):¹⁰⁴

Zu einem 0°C kalten Gemisch aus 420 mg (3.5 mmol) SeO_2 , 4 ml (22 mmol, 70% in Wasser) *tert*.-Butylhydroperoxidlösung und 100 ml Dichlormethan wurde eine Lösung aus 1.75 g (6.9 mmol) Methylfarnesenoat in 4 ml Dichlormethan zugetropft. Das Reaktionsgemisch wurde im Dunklen über Nacht gerührt, wobei es sich langsam auf Raumtemperatur erwärmte. Anschließend wurde es mit 50 ml Dichlormethan verdünnt, mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung und mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und vom Dichlormethan befreit. Der Rückstand wurde in 20 ml Ethanol gelöst und bei 0°C mit 26 mg (0.8 mmol) NaBH_4 versetzt. Nachdem 45 Minuten bei 0°C gerührt wurde, wurde das Gemisch im Vakuum aufkonzentriert. Zu dem Rückstand wurden 50 ml Wasser zugefügt und es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rohprodukt wurde flashchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 4 : 1) gereinigt, wobei 320 mg (18%) des Edukts **35** zurückgewonnen wurde.

– Ausbeute: 1.0 g, 54% (66%, bezogen auf wiedergewonnenes Edukt **35**). – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.61 (s, 3H, CH_3), 1.66 (s, 3H, CH_3), 1.96-2.32 (m, 8H, CH_2), 2.16 (d, 3H, 3- CH_3 , $J = 1.0$ Hz), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 3.99 (s, 2H, CH_2 , H-12), 5.06-5.13 (m, 1H, CH, H-6), 5.37 (dt, 1H, CH, H-10, $J = 6.9$ Hz, $J = 1.2$ Hz), 5.67 (s, 1H, CH, H-2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 13.6 (q, 11-C), 16.0 (q, 7-C), 18.8 (q, 3-C), 25.8 (t), 26.9 (t), 39.2 (t), 40.8 (t), 50.8 (q, OCH_3), 68.8 (t, C-12), 115.3 (d, C-2), 123.1 (d), 125.7 (d), 134.8 (s), 135.8 (s), 160.0 (s, C-3), 167.3 (s, C-1).

(*E,E,E*)-12-Hydroxyfarnesensäure:

Zu 300 mg (1.1 mmol) Methylhydroxyfarnesenoat **36** gelöst in 20 ml Methanol wurden 2 ml 2N KOH-Lösung gegeben. Die Lösung wurde drei Tage bei 50°C gerührt und anschließend im Vakuum aufkonzentriert. Der Rückstand wurde mit 25 ml gesättigter NaCl-Lösung versetzt und einmal mit Diethylether extrahiert. Die wässrige Phase wurde mit 1N HCl angesäuert und anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Der Extrakt der sauren Phase wurden über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Säure konnte ohne Reinigung verwendet werden.

– Ausbeute: 186 mg, 64%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.61 (s, 3H, CH₃), 1.66 (s, 3H, CH₃), 2.01-2.23 (m, 8H, CH₂), 2.17 (s, 3H, 3-CH₃), 3.99 (s, 2H, CH₂, H-12), 5.08-5.14 (m, 1H, CH, H-6), 5.35-5.39 (m, 1H, CH, H-10), 5.68 (s, 1H, CH, H-2). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 13.7 (q), 16.0 (q), 19.1 (q), 25.8 (t), 26.0 (t), 39.2 (t), 41.1 (t), 68.8 (t, C-12), 123.0 (d), 125.8 (d), 134.7 (s), 135.9 (s), 162.8 (s, C-3), 171.4 (s, C-1).

(*E,E,E*)-Niaviolid ((*E,E,E*)-34**):**

Arbeitsvorschrift A ausgehend von (*E,E,E*)-12-Hydroxyfarnesensäure.

– Ausbeute: 43 mg, 33%. – ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400MHz) δ: 1.35 (s, 3H, 7-CH₃), 1.47 (s, 3H, 11-CH₃), 1.95 (d, 3H, 3-CH₃, *J* = 1.2 Hz), 2.00-2.42 (m, 8H, CH₂), 4.46 (d, 2H, CH₂, H-12, *J* = 0.9 Hz), 4.91 (t, 1H, CH, H-6, *J* = 6.5 Hz), 5.14 (m, 1H, CH, H-10), 5.67 (m, 1H, CH, H-2). – ¹³C-NMR (CD₂Cl₂, 100MHz) δ: 13.7 (q, 11-C), 14.4 (q, 7-C), 17.9 (q, 3-C), 22.6 (t), 26.1 (t), 39.5 (t), 40.9 (t), 68.5 (t, C-12), 118.2 (d, C-2), 123.1 (d, C-10), 125.6 (d, C-6), 129.9 (s, C-11), 135.4 (s, C-7), 159.6 (s, C-3), 166.9 (s, C-1). – EIMS (*m/z*): 41 (24), 53 (19), 54 (15), 55 (15), 67 (23), 68 (16), 77 (10), 79 (17), 80 (14), 81 (13), 82 (100), 83 (14), 91 (13), 93 (27), 105 (11), 107 (33), 108 (11), 111 (13), 121 (42), 125 (18), 134 (18), 135 (11), 166 (11). – HRMS: berechnet für C₁₅H₂₂O₂ 234.1619, gefunden 234.1612.

(*2Z,6Z,10E*)- und (*2Z,6E,10E*)-Niaviolide:

Arbeitsvorschrift A ausgehend ω-Hydroxyfarnesensäure, die aus dem Isomerengemisch des Farnesols hergestellt wurde.

– Ausbeute: 116 mg, 31% ((*E,E,E*)-**34** : (*Z,Z,E*)-**34** : (*Z,E,E*)-**34** = 26 : 33 : 41). (*E,E,E*)-**34** und (*Z,Z,E*)-**34** wurden als Gemisch isoliert, (*Z,Z,E*)-**34** konnte als Reinsubstanz erhalten werden. (**2Z,6Z,10E**)-Niaviolid ((*Z,Z,E*)-**34**): – ¹H-NMR (CD₂Cl₂, 400MHz) δ: 1.62 (s, 3H, 11-CH₃), 1.62 (d, 3H, 7-CH₃, *J* = 1.2 Hz), 1.81 (d, 3H, 3-CH₃, *J* = 1.3 Hz), 2.00-2.42 (m, 8H, CH₂), 4.42 (s, 2H, CH₂, H-12), 5.04 (t, 1H, CH, H-6, *J* = 7.1 Hz), 5.46 (dt, 1H, CH, H-10,

$J = 1.8 \text{ Hz}$, $J = 7.4 \text{ Hz}$), 5.51 (d, 1H, CH, H-2, $J = 1.3 \text{ Hz}$). – ^{13}C -NMR (CD_2Cl_2 , 100MHz) δ : 15.4 (q, 11-C), 23.3 (q, 7-C), 25.6 (q, 3-C), 27.2 (t), 28.2 (t), 31.7 (t), 35.1 (t), 67.8 (t, C-12), 117.9 (d, C-2), 126.2 (d, C-6), 129.1 (d, C-10), 130.8 (s, C-11), 134.2 (s, C-7), 156.4 (s, C-3), 166.9 (s, C-1). – EIMS (m/z): 41 (49), 43 (17), 51 (15), 53 (33), 54 (29), 55 (24), 65 (15), 67 (46), 68 (32), 69 (13), 77 (27), 78 (12), 79 (37), 80 (32), 81 (24), 82 (100), 83 (22), 91 (33), 93 (68), 94 (26), 95 (10), 96 (12), 98 (14), 105 (28), 107 (51), 108 (10), 109 (14), 111 (40), 119 (10), 120 (11), 121 (95), 122 (11), 133 (15), 134 (11), 135 (60), 145 (10), 147 (10), 148 (13), 149 (11), 166 (21), 187 (13), 219 (13); **(2Z,6E,10E)-Niaviolid ((Z,E,E)-34)**: – ^1H -NMR (CD_2Cl_2 , 400MHz) δ : 1.41 (s, 3H, CH_3), 1.52 (s, 3H, CH_3), 1.81 (d, 3H, CH_3 , $J = 1.3 \text{ Hz}$), 1.90-2.13 (m, 8H, CH_2), 4.35 (s, 2H, CH_2 , H-12), 4.85-4.92 (m, 1H, CH), 5.03-5.06 (m, 1H, CH), 5.69 (s, 1H, CH, H-2). – ^{13}C -NMR (CD_2Cl_2 , 100MHz) δ : 14.19 (q), 14.22 (q), 22.9 (t), 23.9 (q), 25.6 (t), 31.8 (t), 39.6 (t), 66.5 (t, C-12), 118.0 (d, C-2), 123.5 (d), 125.0 (d), 129.1 (s), 130.2 (s), 156.7 (s, C-3), 166.6 (s, C-1). – EIMS (m/z): 41 (33), 43 (12), 53 (34), 54 (18), 55 (21), 65 (14), 67 (36), 68 (31), 69 (13), 77 (16), 79 (26), 80 (35), 82 (88), 83 (14), 91 (22), 93 (43), 94 (17), 95 (11), 105 (30), 107 (38), 108 (11), 109 (12), 111 (42), 120 (19), 121 (100), 122 (13), 124 (11), 133 (17), 135 (18), 148 (11), 149 (10), 151 (24), 166 (50), 207 (11).

(2E,6E,10S*,11S*)-Epoxyniaviolid ((S*,S*)-33):

Eine Lösung aus 20 mg (0.08 mmol) (*E,E,E*)-**34** in 2 ml Dichlormethan wurde bei 0°C zu einer Suspension aus 33 mg (0.1 mmol) *m*-Chlorperbenzoesäure in 5 ml Dichlormethan gegeben. Nach ca. zwei Stunden (DC-Kontrolle) wurde das Reaktionsgemisch mit 4 ml gesättigter NaHCO_3 -Lösung versetzt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 9 : 1) gereinigt. Die gaschromatographischen Messungen an chiraler stationärer Phase (DMP) wurden isotherm bei 125°C durchgeführt

– Ausbeute: 16 mg, 75%. – ^1H -NMR (C_6D_6 , 400MHz) δ : 1.11 (s, 3H, 11- CH_3), 1.14-1.20 (m, 1H, CH_2 , H-9a), 1.32 (s, 3H, 7- CH_3), 1.38-1.46 (m, 1H, CH_2 , H-9b), 1.77-1.82 (m, 2H, CH_2 , H-4), 1.84-2.17 (m, 4H, CH_2), 2.00 (d, 3H, 3- CH_3 , $J = 1.1 \text{ Hz}$), 2.86 (dd, 1H, CH, H-10, $J = 1.7 \text{ Hz}$, $J = 7.8 \text{ Hz}$), 4.18 (d, 1H, CH_2 , H-12a, $J = 12.2 \text{ Hz}$), 4.29 (d, 1H, CH_2 , H-12b, $J = 12.2 \text{ Hz}$), 4.76 (br t, 1H, CH, H-6, $J = 2.7 \text{ Hz}$), 5.64 (s, 1H, CH, H-2). – ^{13}C -NMR (C_6D_6 , 100MHz) δ : 14.7 (q, 11-C), 14.8 (q, 7-C), 17.5 (q, 3-C), 24.7 (t, C-9), 25.8 (t, C-5), 38.1 (t, C-8), 40.2 (t, C-4), 57.5 (d, C-10), 59.5 (s, C-11), 65.0 (t, C-12), 118.8 (d, C-2), 126.3 (d, C-6), 167.1 (s, C-1). – EIMS (m/z): 41 (28), 43 (23), 53 (16), 54 (16), 55 (29), 67 (20), 69

(18), 77 (11), 79 (14), 81 (27), 82 (100), 83 (14), 91 (13), 93 (35), 95 (10), 109 (11), 111 (14), 151 (13). – $rt_{(R,R)-33} = 86.65$ min, $rt_{(S,S)-33} = 86.89$ min.

(–)-(2*E*,6*E*,10*S*,11*S*)-10-Epoxy-12-hydroxyfarnesensäuremethylester ((*S,S*)-37):⁵³

Bei 0°C wurden 19 mg (0.08 mmol) (L)-(+)-Diisopropyltartrat und 16 µl (0.05 mmol) Ti(Oi-Pr)₄ zu 50 mg (4Å) aktiviertem, zermörsertem Molsieb in 5 ml absolutem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde auf –20°C gekühlt und 380 µl (2.2 mmol, 5.5M wasserfrei in Nonan) *tert*-Butylhydroperoxid-Lösung wurden zugetropft. Nach 20 Minuten wurde eine Lösung aus 280 mg (1.0 mmol) ω-Hydroxyfarnesensäuremethylester (**36**) in 0.5 ml absolutem Dichlormethan zugefügt. Nach 3-stündiger Reaktionszeit bei –20°C wurde bei 0°C 0.5 ml Wasser zugegeben und 45 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurden 0.8 ml 30%-ige NaOH-Lösung, die mit NaCl gesättigt war, zugefügt und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet. Das Lösungsmittel wurde entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 1 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 270 mg, 96%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.28 (s, 3H, 11-CH₃), 1.61-1.73 (m, 2H, CH₂, H-9), 1.63 (d, 3H, 7-CH₃, *J* = 0.7 Hz), 2.07-2.21 (m, 6H, CH₂), 2.16 (d, 3H, 3-CH₃, *J* = 1.2 Hz), 3.01 (t, 1H, CH, H-10, *J* = 6.2 Hz), 3.55 (d, 1H, CH₂, H-12a, *J* = 12.2 Hz), 3.57 (d, 1H, CH₂, H-12b, *J* = 12.2 Hz), 3.69 (s, 3H, OCH₃), 5.13-5.14 (m, 1H, CH, H-6), 5.67 (d, 1H, CH, H-2, *J* = 0.9 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 14.2 (q), 16.0 (q), 18.8 (q), 25.8 (t), 26.7 (t), 36.2 (t, C-8), 40.7 (t, C-4), 50.8 (q, OCH₃), 59.7 (d, C-10), 60.8 (s, C-11), 65.4 (t, C-12), 115.3 (d, C-2), 123.7 (d, C-6), 135.1 (s, C-7), 159.8 (s, C-3), 167.2 (s, C-1). – $[\alpha]_D^{20} = -11.4$ (c = 2.2, Diethylether).

(+)-(2*E*,6*E*,10*R*,11*R*)-10-Epoxy-12-hydroxyfarnesensäuremethylester ((*R,R*)-37):

Die Reaktion wurde analog (*S,S*)-37 durchgeführt. Anstelle des (L)-(-)-Diisopropyltartrats wurde das entsprechende (D)-(+)-Tartrat eingesetzt.

– Ausbeute: 280 mg, 97%. – NMR-Daten siehe (*S,S*)-37. – $[\alpha]_D^{20} = +8.3$ (c = 3.1, Diethylether).

(2*E*,6*E*,10*S*,11*S*)-10-Epoxy-12-hydroxyfarnesensäure ((*S,S*)-38):

Zu 100 mg (0.36 mmol) Epoxyfarnesensäuremethylester (*S,S*)-37, die in 7 ml Methanol gelöst wurden, wurde 1 ml (2N) KOH-Lösung zugegeben. Die Lösung wurde über Nacht bei 60°C gerührt und im Vakuum aufkonzentriert. Zu dem Rückstand wurden 4 ml gesättigte NaCl-Lösung gefügt und einmal mit Diethylether extrahiert. Anschließend wurde die wässrige Phase mit 1N HCl angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die organischen Extrakte der sauren wässrigen Phase wurden vereinigt, über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

– Ausbeute: 91 mg, 94%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.28 (s, 3H, 11-CH₃), 1.62-1.72 (m, 2H, CH₂), 1.63 (s, 3H, 7-CH₃), 2.00-2.29 (m, 6H, CH₂), 2.16 (d, 3H, 3-CH₃, *J* = 0.9 Hz), 2.91-3.13 (m, 1H, CH, H-10), 3.57 (d, 1H, CH₂, H-12a, *J* = 12.3 Hz), 3.68 (d, 1H, CH₂, H-12b, *J* = 12.3 Hz), 4.98 (s, 1H, OH), 4.97-5.30 (m, 2H, CH, H-6, OH), 5.68 (s, 1H, CH, H-2). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 14.2 (q), 19.0 (q), 20.9 (q), 25.7 (t), 26.5 (t), 36.2 (t), 40.9 (t), 60.0 (d, C-10), 61.5 (s, C-11), 65.3 (t, C-12), 115.2 (d, C-2), 123.3 (d, C-6), 135.1 (s, C-7), 162.3 (s, C-3), 170.0 (s, C-1).

(2*E*,6*E*,10*R*,11*R*)-10-Epoxy-12-hydroxyfarnesensäure ((*R,R*)-38):

Die Durchführung erfolgte analog (*S,S*)-38 ausgehend von (*R,R*)-Methylepoxyfarnesenoat (*R,R*)-37. NMR-Daten siehe (*S,S*)-38.

– Ausbeute: 61 mg, 87%.

(+)-(2*E*,6*E*,10*S*,11*S*)-Epoxyneviolid ((*S,S*)-33):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von (*S,S*)-Epoxyhydroxyfarnesensäure (*S,S*)-38. Der ee wurde mittels GC-Messungen an chiraler stationärer Phase (DMP) bei 125°C isotherm ermittelt.

– Ausbeute: 35 mg, 25%. – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (*S*^{*},*S*^{*})-33. – $[\alpha]_D^{20} = +3.0$ (c = 1.0, Diethylether). – ee = 91%.

(–)-(2*E*,6*E*,10*R*,11*R*)-Epoxyneviolid ((*R,R*)-33):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von (*R,R*)-38.

– Ausbeute: 22 mg, 22%. – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (*S*^{*},*S*^{*})-33. – ee = 88%.

6.4.1 Alternative Makrolactonisierungsmethoden des Niaviolids

Makrolactonisierung nach Kitagawa:¹⁰⁵

Zu 100 mg (0.4 mmol) des Isomerengemisches des Hydroxyfarnesensäuremethylesters in 380 ml Toluol wurden 75 mg (1.9 mmol, 60%) NaH unter Stickstoffatmosphäre zugefügt und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Das Reaktionsgemisch wurde mit 250 ml gesättigter NH₄Cl-Lösung versetzt und die Phasen wurden getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Rohprodukte wurden flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 8 mg, 9% ((*E,E,E*)-**28** : (*Z,Z,E*)-**28** : (*Z,E,E*)-**28** = 11 : 27 : 62).

Makrolactonisierung nach Mukaiyama:¹⁰⁶

Das Isomerengemisch der ω -Hydroxyfarnesensäure wurde zuvor nach Standardmethode mit Et₃N und TMSCl zum Trimethylsilyl- ω -trimethylsiloxycarboxylat umgesetzt.¹⁰⁶ Zu einer Suspension aus 17 mg AgClO₄ (0.08 mmol) in 90 ml trockenem Dichlormethan wurde unter Stickstoffatmosphäre eine Lösung aus 8 mg (0.04 mmol) TiCl₄ in 1 ml trockenem Toluol zugefügt. Dazu wurde langsam über einen Zeitraum von 24 h ein Gemisch der silylierten ω -Hydroxyfarnesensäure (160 mg, 0.4 mmol) und 145 mg (0.4 mmol) *p*-Trifluormethylbenzoesäureanhydrid in 10 ml trockenem Dichlormethan getropft und anschließend weitere drei Stunden gerührt. Die Reaktion wurde mit 50 ml gesättigter NaHCO₃-Lösung beendet und die Phasen getrennt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Dichlormethan extrahiert, die vereinigte organische Phase über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

– Ausbeute: 11 mg, 12% ((*E,E,E*)-**34** : (*Z,Z,E*)-**34** : (*Z,E,E*)-**34** = 23 : 62 : 15).

6.5 Synthese der C₁₈-Makrolide aus *Heliconius cydno*

Zur Strukturaufklärung der C₁₈-Makrolide aus *Heliconius cydno* wurde mit einem Haarpinselextrakt des männlichen Falters gearbeitet. Strukturinformationen wurden durch Hydrierung einer Naturprobe mit Pd/C bzw. durch die Darstellung der DMDS-Addukte der Alkenolide erhalten. Die MS-Daten der DMDS-Addukte sind jeweils bei dem entsprechenden synthetischen Produkt einzusehen.

Octadecan-13-olid (40): – EIMS (m/z): 43 (46), 54 (13), 55 (100), 56 (25), 57 (26), 58 (11), 67 (30), 68 (16), 69 (55), 70 (20), 71 (23), 81 (31), 82 (25), 83 (53), 84 (27), 85 (11), 95 (35), 96 (25), 97 (50), 98 (49), 99 (10), 109 (24), 110 (14), 111 (36), 112 (15), 123 (12), 124 (15), 125 (23), 126 (10), 127 (11), 139 (13), 151 (11), 175 (15), 182 (41), 183 (15), 193 (14), 211 (54), 222 (11), 264 (61), 265 (11); **Octadecan-11-olid (41):** – EIMS (m/z): 43 (47), 54 (16), 55 (100), 56 (27), 57 (31), 58 (10), 67 (29), 68 (17), 69 (61), 70 (24), 71 (17), 81 (40), 82 (24), 83 (52), 84 (42), 85 (16), 95 (34), 96 (31), 97 (55), 98 (76), 110 (15), 111 (76), 112 (33), 123 (10), 125 (24), 127 (10), 154 (45), 155 (26), 165 (11), 183 (67), 264 (45); **Octadecan-12-olid:** – EIMS (m/z): 43 (56), 54 (11), 55 (100), 56 (25), 57 (39), 58 (11), 67 (26), 68 (10), 69 (61), 70 (25), 71 (25), 81 (29), 82 (18), 83 (50), 84 (30), 85 (17), 95 (38), 96 (20), 97 (49), 98 (48), 99 (11), 109 (15), 110 (20), 111 (50), 112 (25), 113 (12), 125 (42), 126 (10), 161 (14), 168 (43), 169 (19), 179 (11), 197 (70), 198 (10), 264 (47), 265 (10).

Der ee, das (*E* : *Z*)-Verhältnis der C₁₈-Makrolide und die Bestimmung der absoluten Konfiguration der natürlichen Makrolide wurden, wenn nicht anders aufgeführt, mittels GC an chiraler Hydrodex-Phase (Hydrodex15, Ofenprogramm: 150°C-0.2°/min-200°C) ermittelt.

6.5.1 Synthese von (9*Z*,11*E*,15*Z*)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid

(+)-(9*Z*,11*E*,13*S*,15*Z*)-13-Hydroxyoctadeca-9,11,15-triensäure ((*S*)-42a):

Arbeitsvorschrift **B** ausgehend von Linolensäure.

– Ausbeute: 68 mg, 23%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.97 (t, 3H, CH₃, H-18, *J* = 7.5 Hz), 1.25-1.42 (m, 8H, CH₂), 1.56-1.65 (m, 2H, CH₂), 2.04-2.11 (m, 2H, CH₂), 2.17 (q, 2H, CH₂, H-8, *J* = 7.3 Hz), 2.29-2.40 (m, 4H, CH₂, H-2, H-14), 4.22 (q, 1H, CH, H-13, *J* = 6.3 Hz), 5.28-5.47 (m, 2H, CH, H-9, H-15), 5.54-5.58 (m, 1H, CH, H-16), 5.69 (dd, 1H, CH, H-12, *J* = 6.3 Hz, *J* = 15.2 Hz), 5.97 (t, 1H, CH, H-10, *J* = 11.0 Hz), 6.52 (dd, 1H, CH, H-11, *J* = 11.1 Hz, *J* = 15.5 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 14.2 (q, C-18), 20.7 (t, C-17), 24.6 (t, C-3), 27.6 (t, C-8), 28.8 (t), 28.9 (t), 29.3 (t), 29.9 (t), 33.9 (t, C-2), 35.2 (t, C-14), 72.1 (d, C-13), 123.7 (d, C-15), 125.9 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 132.9 (d, C-9), 134.9 (d, C-12), 135.3 (d, C-16), 179.1 (s, C-1). – $[\alpha]_D^{20} = +6.7$ (c = 1.5, Diethylether).

(9Z,11E,15Z)-13-Hydroxyoctadeca-9,11,15-triensäure (42a):⁶¹

Zu 28 mg (0.09 mmol) (*S*)-**42a**, 39 mg (0.14 mmol) Triphenylphosphin, 17 mg (0.14 mmol) Benzoessäure und 3 ml absolutem THF wurden 25 μ l (0.14 mmol) Diethylazodicarboxylat unter Stickstoffatmosphäre zugefügt und 10 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Das Lösungsmittel wurde im Vakuum entfernt, der Rückstand in 2 ml trockenem Methanol aufgenommen und mit einer Spatelspitze NaH (65% in Mineralöl) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, anschließend mit 1N HCl angesäuert und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel wurde entfernt. Das Rohprodukt wurde flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (1 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 23 mg, 82%. – NMR-Daten siehe (*S*)-**42a**.

(+)-(9Z,11E,13S,15Z)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid (S-39a):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von (*S*)-**42a**.

– Ausbeute: 6 mg, 16%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.90 (t, 3H, CH₃, H-18, J = 7.5 Hz), 1.18-1.33 (m, 8H, CH₂), 1.51-1.58 (m, 2H), 1.94-2.02 (m, 2H, CH₂, H-17), 2.07-2.13 (m, 2H, CH₂, H-8), 2.24-2.30 (m, 4H, CH₂), 4.13-4.18 (m, 1H, CH, H-13), 5.23-5.44 (m, 2H, CH, H-9, H-15), 5.45-5.53 (m, 1H, CH, H-16), 5.62 (dd, 1H, CH, H-12, J = 6.5 Hz, J = 15.4 Hz), 5.88-5.99 (m, 1H, CH, H-10), 6.42-6.48 (m, 1H, CH, H-11). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 14.2 (q, C-18), 20.7 (t, C-17), 24.6 (t, C-3), 27.6 (t, C-8), 28.8 (t), 29.0 (t), 29.3 (t), 33.8 (t), 35.2 (t), 37.2 (t), 72.1 (d, C-13), 123.7 (d, C-15), 125.8 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 132.9 (d, C-9), 134.9 (d, C-12), 135.2 (d, C-16), 178.4 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (12), 55 (38), 57 (11), 65 (11), 67 (47), 69 (22), 77 (18), 79 (48), 80 (10), 81 (43), 83 (23), 91 (36), 93 (39), 95 (28), 97 (12), 105 (24), 107 (19), 109 (10), 119 (16), 133 (11), 147 (33), 161 (16), 171 (23), 207 (100), 208 (16). – HRMS: berechnet für C₁₈H₂₈O₂ 276.2089, gefunden 276.2099. – $[\alpha]_D^{20}$ = +6.7 (c = 2.0, Diethylether). – ee = 96%. – $rt_{(R)-39a}$ = 64.23 min, $rt_{(S)-39a}$ = 71.05 min.

(9Z,11E,15Z)-Octadeca-9,11,15-trien-13-olid (39a):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von **42a**.

– Ausbeute: 4 mg, 18%. – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (*S*)-**39a**.

6.5.2 Synthese von Coriolid

(+)-(9Z,11E,13S)-13-Hydroxyoctadeca-9,11-diensäure ((S)-42b):

Arbeitsvorschrift **B** ausgehend von Linolsäure.

– Ausbeute: 110 mg, 37%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H, CH_3 , H-18, $J = 6.8$ Hz), 1.26-1.64 (m, 20H, CH_2), 2.14-2.20 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.33 (br t, 2H, CH_2 , H-2, $J = 7.4$ Hz), 4.16 (br q, 1H, CH, H-13, $J = 6.4$ Hz), 5.40-5.46 (m, 1H, CH, H-9), 5.65 (dd, 1H, CH, H-12, $J = 6.9$ Hz, $J = 15.2$ Hz), 5.97 (t, 1H, CH, H-10, $J = 11.0$ Hz), 6.48 (dd, 1H, CH, H-11, $J = 11.1$ Hz, $J = 15.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-18), 22.5 (t), 24.6 (t), 25.0 (t), 27.5 (t, C-8), 28.8 (t), 28.85 (t), 28.88 (t), 29.3 (t), 31.7 (t), 33.9 (t, C-2), 37.2 (t), 72.8 (d, C-13), 125.7 (d, C-11), 127.8 (d, C-10), 132.6 (d, C-9), 135.7 (d, C-12), 178.9 (s, C-1). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +12.4$ ($c = 4.3$, Diethylether).

(9Z,11E)-13-Hydroxyoctadeca-9,11-diensäure (42b):

Durchführung analog **42a** ausgehend von (S)-42b.

– Ausbeute: 23 mg, 76%. – NMR-Daten siehe (S)-42b.

(+)-(9Z,11E,13S)-Octadeca-9,11-dien-13-olid ((S)-Coriolid) ((S)-39b):

Arbeitsvorschrift **A** ausgehend von (S)-42b.

– Ausbeute: 15 mg, 21%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.81 (t, 3H, CH_3 , H-18, $J = 6.9$ Hz), 1.19-1.31 (m, 14H, CH_2), 1.48-1.54 (m, 2H, CH_2 , H-14), 1.79-1.85 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.32-2.54 (m, 4H, CH_2), 5.35-5.39 (m, 1H, CH, H-13), 5.45 (dt, 1H, CH, H-9, $J = 6.7$ Hz, $J = 10.3$ Hz), 5.66 (dd, 1H, CH, H-12, $J = 3.7$ Hz, $J = 15.4$ Hz), 5.96 (t, 1H, CH, H-10, $J = 10.8$ Hz), 6.43 (dd, 1H, CH, H-11, $J = 11.2$ Hz, $J = 14.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-18), 22.5 (t), 24.76 (t), 24.84 (t), 25.1 (t), 25.4 (t), 26.3 (t), 26.7 (t), 27.0 (t), 31.6 (t), 33.0 (t), 35.1 (t), 72.3 (d, C-13), 123.8 (d, C-11), 128.3 (d, C-10), 131.2 (d, C-12), 132.0 (d, C-9), 172.9 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (35), 53 (10), 55 (42), 65 (11), 67 (47), 68 (11), 69 (13), 71 (35), 77 (28), 78 (10), 79 (57), 80 (35), 81 (38), 82 (13), 83 (14), 91 (31), 93 (36), 94 (19), 95 (25), 98 (16), 99 (100), 107 (16), 108 (10), 121 (13), 135 (12), 136 (15), 151 (26), 164 (10), 179 (18), 278 (31). – HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{30}\text{O}_2$ 278.2246. gefunden 278.2241. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +17.2$ ($c = 0.8$, Diethylether). – ee = 97%. – $\text{rt}_{(R)-39b} = 65.74$ min, $\text{rt}_{(S)-39b} = 71.24$ min; **DMDS-Addukt (DMDS-39b)**: – EIMS (m/z): 43 (11), 55 (24), 61 (25), 67 (14), 69 (28), 81 (12), 83 (17), 87 (19), 95 (13), 109 (10), 137 (26), 172 (15), 173 (70), 182 (17), 185 (52), 231 (100), 232 (15), 404 (26).

(9Z,11E)-Octadeca-9,11-dien-13-olid (Coriolid) (39b):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von 42b.

– Ausbeute: 3 mg, 21%. – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (S)-39b.

6.5.3 Synthese der Octadec-9-enolide**9-Decensäure (43):**¹⁰²

In 70 ml trockenem DMF wurde 1 ml (8.3 mmol) 9-Decenol portionsweise mit 9.6 g (3 eq., 25.6 mmol) Pyridiniumdichromat versetzt und über Nacht bei Raumtemperatur gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend mit Diethylether verdünnt, der Feststoff über eine Kurzkieselgelsäule abfiltriert und das Filtrat vom Lösungsmittel befreit. Das Produkt konnte ohne Reinigung analysiert und eingesetzt werden.

– Ausbeute: 1.2 g, 97%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 1.18-1.34 (m, CH₂, 8H), 1.56 (quin, 2H, CH₂, *J* = 7.2 Hz), 1.97 (m, 2H, CH₂, H-8), 2.26 (t, 2H, CH₂, H-2, *J* = 7.6 Hz), 4.86 (dd, 1H, CH₂, H-10a, *J* = 1.0 Hz, *J* = 10.2 Hz), 4.92 (dd, 1H, CH₂, H-10b, *J* = 1.8 Hz, *J* = 17.1 Hz), 5.68-5.79 (m, 1H, CH, H-9). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 24.7 (t), 28.77 (t), 28.8 (t), 29.0 (t), 29.04 (t), 33.7 (t), 34.0 (t), 114.1 (t, C-10), 139.1 (d, C-9), 178.4 (s, C-1). – EIMS (*m/z*): 43 (20), 45 (21), 53 (12), 54 (17), 55 (100), 56 (19), 60 (28), 67 (23), 68 (42), 69 (70), 70 (13), 73 (28), 81 (18), 82 (28), 83 (31), 84 (28), 95 (10), 97 (12), 108 (10), 110 (33), 111 (10), 123 (15).

9-Undecensäure (48):¹⁰⁷

In 2 ml DMSO wurden 180 mg (1mmol) 10-Undecensäure mit 200 mg (2 mmol) Kalium-*tert.*-butanolat versetzt und zehn Minuten bei 75°C gerührt. Die Lösung wurde mit 1N HCl-Lösung angesäuert, dreimal mit Diethylether extrahiert, der vereinte organische Extrakt über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt.

– Ausbeute: 120 mg, 67%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 1.18-1.67 (m, 10H, CH₂), 1.78 (t, 3H, CH₃, H-11, *J* = 2.5 Hz), 2.08-2.16 (m, 2H, CH₂, H-8), 2.34 (t, 2H, CH₂, H-2, *J* = 7.2 Hz). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) δ: 3.4 (q, C-11), 18.6 (t, C-8), 24.6 (t), 28.6 (t), 28.7 (t), 28.9 (t), 33.9 (t), 40.6 (t), 177.8 (s, C-1).

6.5.3a Synthese der Octadec-9-en-13-olide

Das (*E* : *Z*)- Verhältnis der Octadec-9-en-13-olide (**46**) und die Bestimmung der (*E* : *Z*)- Konfiguration des Naturstoffes wurden mittels gaschromatographischer Untersuchung der entsprechenden DMDS-Addukte DMDS-**46** an stationär chiraler Phase (Hydrodex15, 130°C-0.2°C/min-145°C-10°C-200) ermittelt. – $rt_{(E)\text{-DMDS-46}} = 82.30 \text{ min}$, 84.75 min , $rt_{(Z)\text{-DMDS-46}} = 82.86 \text{ min}$, $rt_{(Z)\text{-DMDS-46}} = 85.07 \text{ min}$.

Synthese von (*E*)-Octadec-9-en-13-olid

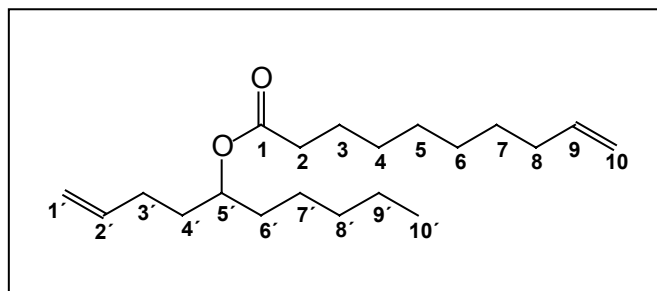
Dec-1-en-5-ol (**44**):

Zu 27 mg (1.1 mmol) Mg in 0.5 ml absolutem THF wurden einige Tropfen 4-Brom-1-buten (150 mg, 1.1 mmol) in 1 ml absolutem THF unter Stickstoffatmosphäre zugetropft und die Reaktion mit einem Tropfen 1,2-Dibromethan gestartet. Die Butenylbromidlösung wurde kontinuierlich weiter zugegeben bis sich Mg vollständig aufgelöst hat. Anschließend wurden 90 mg (0.9 mmol) Hexanal in 5 ml trockenem THF zugetropft und 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde mit 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung versetzt, dreimal mit Diethylether extrahiert und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 5 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 96 mg, 62%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.89 (t, 3H, CH_3 , H-10, $J = 6.9 \text{ Hz}$), 1.24-1.62 (m, 10H, CH_2), 2.06-2.44 (m, 2H, CH_2 , H-3), 3.59-3.65 (m, 1H, CH, H-5), 4.95-5.07 (m, 2H, CH_2 , H-1), 5.80-5.90 (m, 1H, CH, H-2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-10), 22.6 (t), 25.3 (t), 30.1 (t), 31.9 (t), 36.5 (t), 37.4 (t), 71.5 (d, C-5), 114.7 (t, C-1), 138.3 (d, C-2). – EIMS (m/z): 43 (44), 44 (10), 54 (24), 55 (100), 56 (25), 57 (41), 58 (16), 67 (67), 68 (16), 71 (12), 81 (18), 82 (14), 83 (71), 85 (31), 96 (18), 101 (10), 110 (14).

1-Decen-5-yl-9-decenoat (45):

Arbeitsvorschrift **C** ausgehend von 9-Decensäure (**43**) und 5-Decenol (**44**).



Nummerierung des Decensäureesters **45**

– Ausbeute: 60 mg, 75%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-10', $J = 6.7$ Hz), 1.23-1.69 (m, 22H, CH_2), 2.01-2.08 (m, 2H, CH_2 , H-8), 2.27 (t, 2H, CH_2 , H-2, $J = 7.6$ Hz), 4.05 (t, 1H, CH, H-5', $J = 6.8$ Hz), 4.88-5.02 (m, 4H, CH_2 , H-10, H-1'), 5.75-5.84 (m, 2H, CH, H-9, H-2'). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-10'), 22.5 (t), 24.9 (t), 25.1 (t), 28.8 (t), 28.9 (t), 29.08 (t), 29.11 (t), 29.6 (t), 31.7 (t), 33.4 (t), 33.7 (t), 34.1 (t), 34.7 (t), 73.5 (d, C-5'), 114.2 (t), 114.8 (t), 138.0 (d), 139.1 (d), 173.6 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (24), 54 (32), 55 (100), 56 (13), 57 (14), 67 (50), 68 (31), 69 (57), 79 (12), 81 (40), 82 (35), 83 (57), 84 (14), 93 (15), 95 (22), 96 (53), 97 (29), 107 (10), 109 (21), 110 (37), 111 (13), 135 (81), 136 (10), 138 (23), 152 (14), 153 (19).

(E)-Octadec-9-en-13-olid ((E)-46):

Arbeitsvorschrift **D** ausgehend von Decensäureester **45**.

– Ausbeute: 15 mg, 63%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-18, $J = 6.8$ Hz), 1.19-2.47 (m, 26H, CH_2), 4.96-5.03 (m, 1H, CH, H-13), 5.37-5.46 (m, 2H, CH, H-9, H-10). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-18), 22.0 (t), 22.5 (t), 24.71 (t), 24.74 (t), 25.27 (t), 25.30 (t), 26.2 (t), 26.5 (t), 27.0 (t), 31.7 (t), 33.3 (t), 33.6 (t), 34.3 (t), 73.5 (d, C-13), 129.2 (d), 130.0 (d), 173.6 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (33), 53 (16), 54 (42), 55 (92), 56 (13), 57 (11), 67 (100), 68 (65), 69 (37), 79 (31), 80 (20), 81 (98), 82,00 (74), 83 (29), 93 (16), 94 (19), 95 (74), 96 (61), 97 (19), 107 (12), 108 (13), 109 (37), 110 (34), 121 (12), 122 (22), 123 (22), 124 (20), 135 (12), 136 (22), 137 (13), 138 (12), 149 (10), 150 (13), 182 (22), 196 (15), 280 (50), 281 (10). – HRMS: berechnet für $\text{C}_{18}\text{H}_{32}\text{O}_2$ 280.2402, gefunden 280.2391. – $\text{rt}_{(E,S)\text{-46}} = 50.88$ min, $\text{rt}_{(E,R)\text{-46}} = 52.22$ min; – $E : Z > 99 : 1$; **(E)-DMDS-Addukte (E)-DMDS-46**: – EIMS (m/z): 43 (17), 55 (45), 67 (50), 69 (22), 61 (34), 74 (20), 75 (10), 109

(10), 79 (17), 81 (52), 93 (12), 83 (10), 95 (21), 87 (70), 154 (15), 155 (39), 123 (29), 157 (10), 137 (15), 141 (11), 185 (10), 170 (91), 171 (62), 172 (12), 173 (100), 203 (11), 174 (11), 327 (13), 374 (58), 375 (14); – EIMS (m/z): 43 (16), 55 (42), 61 (32), 67 (47), 69 (21), 74 (19), 79 (16), 81 (49), 87 (68), 93 (12), 95 (20), 109 (10), 123 (27), 137 (15), 141 (10), 155 (39), 157 (11), 170 (93), 171 (58), 172 (12), 173 (100), 174 (12), 203 (12), 327 (11), 374 (65), 375 (15).

Synthese von (9E,13R)-Octadec-9-en-13-olid

1,2-Epoxyheptan (47):

Zu 5 ml Dichlormethan wurden 0.8 ml (5.7 mmol) 1-Hepten gegeben und mit 1.4 g (6 mmol, 55%) *m*-Chlorperbenzoesäure versetzt. Das Gemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, dann zweimal mit 1N NaOH-Lösung gewaschen und die organische Phase über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert und das Rohepoxid über eine Kurzsäule (Pentan / Diethylether, 9 : 1) gereinigt. Die Messungen der chiralen Gaschromatographie wurden an einer stationären Hydrodex15-Phase durchgeführt (50°C-0.5°C/min-80°C).

– Ausbeute: 560 mg, 95%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 200MHz) δ : 0.90 (t, 3H, CH_3 , H-7, $J = 6.8$ Hz), 1.31-1.52 (m, 8H, CH_2), 2.46 (dd, 1H, CH_2 , H-1a, $J = 2.8$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 2.75 (dd, 1H, CH_2 , H-1b, $J = 4.0$ Hz, $J = 5.1$ Hz), 2.87-2.94 (m, 1H, CH, H-2). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 50 MHz) δ : 13.9 (q, C-7), 22.5 (t, C-6), 25.6 (t, C-4), 31.6 (t), 32.4 (t), 47.1 (t, C-1), 52.3 (d, C-2). – EIMS (m/z): 43 (29), 55 (38), 56 (39), 57 (15), 67 (38), 69 (12), 85 (14). – $\text{rt}_{(S)-47} = 10.92$ min, $\text{rt}_{(R)-47} = 11.27$ min.

(+)-(R)-1,2-Epoxyheptan ((R)-47):⁶³

Es wurden 3 mg (4 μmol , 0.005 eq.) (1R,2R)-(-)-1,2-Cyclohexandiamino-*N,N'*-bis-(3,5-di-*tert.*-butylsalicyliden)cobald(II) (Jacobsen-Katalysator), 100 mg (0.9 mmol) Epoxid 47, 10 μl THF und 1 μl Essigsäure auf 0°C gekühlt. Das Gemisch wurde mit 10 μl Wasser versetzt und über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Produkt mittels Tieftemperaturdestillation aus dem Reaktionsgemisch isoliert. Der ee wurde mittels chiraler Gaschromatographie an einer stationären Hydrodex15-Phase bestimmt (50°C-0.5°C/min-80°C).

– Ausbeute: 48 mg (48%). – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe **47**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +8.7$ ($c = 3.8$, Diethylether). – $ee > 99\%$.

(+)-(R)-Dec-1-en-5-ol ((R)-44):

Bei -78°C wurden zu 40 mg (0.2 mmol) CuI in 3 ml trockenem Diethylether 220 μl (1.3 mmol, 2M in THF) Allylmagnesiumbromidlösung unter Stickstoffatmosphäre zugetropft und das Gemisch eine Stunde gerührt. Es wurden 150 mg (1.3 mmol) (R)-Epoxid (R)-**47** in 1.5 ml Diethylether langsam zugegeben. Nach dreistündiger Reaktionszeit bei -78°C wurden weitere drei Stunden bei 0°C gerührt. Es wurden 5 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung zugefügt und das Gemisch dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 5 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 78 mg, 38%. – NMR- und MS- Daten siehe **44**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +6.2$ ($c = 1.6$, Diethylether).

(+)-(R)-1-Decen-5-yl-9-decenoat ((R)-45):

Arbeitsvorschrift **C** ausgehend von 9-Decensäure (**43**) und (R)-Decen-5-ol ((R)-**44**).

– Ausbeute: 130 mg, 81%. – NMR- und MS- Daten siehe **45**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.3$ ($c = 2.9$, Diethylether).

(-)-(9E,13R)-Octadec-9-en-13-olid ((E,R)-46):

Arbeitsvorschrift **D** ausgehend von (R)-**45**.

– Ausbeute: 62 mg, 62%. – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS- Daten siehe **46**. – $ee > 99\%$. – $E : Z > 99 : 1$. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.8$ ($c = 1.3$, Diethylether).

Synthese von (Z)-Octadec-9-en-13-olid

Undec-2-in-6-ol (49):¹⁰⁸

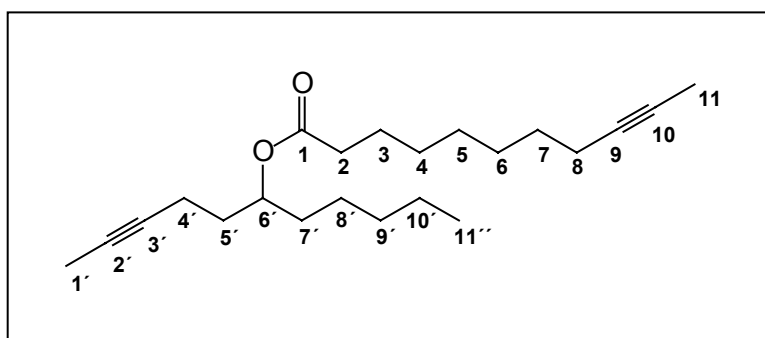
Zu 220 mg (9 mmol) Magnesiumspänen, 5 mg HgCl_2 und 3 ml trockenem Diethylether wurden einige Tropfen einer 4-Brom-2-butan-Lösung (0.6ml, 8.8 mmol in 10 ml trockenem Diethylether) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Reaktion wurde mit einem Tropfen 1,2-Dibromethan gestartet. Nach Anspringen der Reaktion wurde die restliche

Butinbromidlösung zugetropft und gerührt, bis sich das Magnesium gelöst hat. Die Grignardlösung wurde auf -30°C gekühlt und tropfenweise mit 500 mg (4.4 mmol) Epoxid **47** in 10 ml trockenem Diethylether versetzt. Anschließend wurde zwei Stunden bei 0°C gerührt, 20 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung zugefügt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 5 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 130 mg, 18%. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-11, $J = 6.8$ Hz), 1.24-1.67 (m, 10H, CH_2), 1.78 (t, 3H, CH_3 , H-1, $J = 2.6$ Hz), 2.25-2.30 (m, 2H, CH_2 , H-4), 3.70-3.78 (m, 1H, CH, H-6). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 3.4 (q, C-1), 14.0 (t), 15.4 (t), 22.6 (t), 25.3 (t), 31.9 (t), 36.1 (t), 37.3 (t), 71.3 (d, C-6), 76.3 (s, C-2), 78.8 (s, C-3). – EIMS (m/z): 43 (53), 53 (34), 55 (57), 57 (11), 65 (10), 66 (30), 67 (46), 68 (17), 69 (36), 71 (11), 77 (13), 79 (38), 81 (12), 83 (20), 91 (10), 93 (27), 94 (12), 95 (11), 97 (100), 121 (21), 107 (18), 135 (11).

2-Undecin-6-yl-9-undecinoat (**50**):

Arbeitsvorschrift C ausgehend von 9-Undecinsäure (**48**) und Undecinol **49**.



Nummerierung des Undec-9-insäure-esters (**50**)

– Ausbeute: 146 mg, 59%. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-11', $J = 7.5$ Hz), 1.73-1.21 (m, 20H), 1.76 (t, 3H, CH_3 , $J = 2.6$ Hz), 1.78 (t, 3H, CH_3 , $J = 2.6$ Hz), 2.07-2.20 (m, 4H, CH_2), 2.28 (t, 2H, CH_2 , $J = 7.4$ Hz), 4.94 (quin, 1H, CH, H-6', $J = 6.2$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 3.4 (q, C-1', C-11), 14.0 (t), 15.1 (t), 18.7 (t), 22.5 (t), 24.8 (t), 25.0 (t), 28.7 (t), 28.8 (t), 29.0 (t), 29.0 (t), 31.7 (t), 33.5 (t), 33.9 (t), 34.6 (t), 73.1 (d, C-6'), 75.4 (s), 75.8 (s), 78.2 (s), 79.3 (s), 173.5 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (24), 53 (31), 54 (13), 65 (11), 66 (42), 67 (67), 68 (32), 69 (27), 77 (17), 79 (61), 80 (15), 81 (75), 82 (10), 83 (12), 91 (23), 93 (71), 94 (35), 95 (100), 96 (16), 97 (12), 105 (18), 107 (45), 108 (18), 109

(27), 119 (19), 121 (53), 122 (15), 123 (20), 133 (14), 135 (22), 147 (17), 150 (17), 151 (10), 168 (10), 195 (29), 210 (11).

Octadec-9-in-13-olid (51):

Arbeitsvorschrift **E** ausgehend von Undec-9-insäureester **50**.

– Ausbeute: 74 mg, 88%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-18, $J = 6.9$ Hz), 1.21-1.80 (m, 22H, CH_2), 2.09-2.50 (m, 4H, CH_2 , H-2, H-8), 4.92-4.99 (m, 1H, CH, H-13). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-18), 18.1 (t), 18.7 (t), 22.5 (t), 24.8 (t), 25.5 (t), 26.1 (t), 26.3 (t), 26.6 (t), 26.9 (t), 29.0 (t), 31.9 (t), 33.7 (t), 34.0 (t), 73.6 (d, C-13), 74.7 (s, C-9), 80.7 (s, C-10), 174.1 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (32), 53 (17), 54 (11), 55 (68), 65 (17), 66 (12), 67 (52), 68 (13), 69 (18), 77 (29), 78 (23), 79 (100), 80 (72), 81 (47), 82 (10), 83 (14), 91 (39), 92 (10), 93 (63), 94 (41), 95 (33), 96 (15), 97 (11), 105 (16), 107 (37), 108 (15), 109 (15), 119 (14), 121 (36), 122 (10), 135 (25), 136 (15), 149 (13), 150 (60), 151 (12), 167 (13).

(Z)-Octade-9-en-13-olid ((Z)-46):

Trockenes Methanol (2 ml) und eine Spatelspitze Lindlar-Katalysator wurden 30 Minuten unter einer Wasserstoffatmosphäre gesättigt. Anschließend wurden 20 mg (0.07 mmol) Octadec-9-in-13-olid (**46**) in 0.5 ml trockenem Methanol zugegeben und weitere 30 Minuten unter Wasserstoffatmosphäre gerührt. Das Reaktionsgemisch wurde über eine Kieselgelsäule filtriert und das Lösungsmittel entfernt.

– Ausbeute: 14 mg, 72%. – Informationen zur chiralen GC, NMR- und MS- Daten siehe (*E*)-Octadecen-13-olid ((*E*)-**46**). – *E* : *Z* = 50 : 50; **(Z)-DMDS-Addukte ((Z)-DMDS-46):** – EIMS (m/z): 43 (20), 55 (33), 57 (22), 61 (16), 67 (38), 71 (20), 74 (14), 79 (13), 81 (41), 85 (18), 87 (57), 95 (12), 123 (26), 141 (12), 154 (16), 155 (42), 170 (100), 171 (61), 173 (63), 203 (12), 327 (12), 374 (67), 375 (16); – EIMS (m/z): 43 (15), 55 (38), 61 (30), 67 (44), 69 (19), 74 (18), 79 (15), 81 (46), 87 (65), 93 (12), 95 (19), 123 (26), 137 (14), 141 (11), 154 (15), 155 (38), 157 (11), 170 (93), 171 (61), 172 (12), 173 (100), 174 (12), 185 (10), 203 (12), 374 (64), 375 (15).

Synthese von (9Z,13R)-Octadec-9-en-13-olid**(R)-Undec-2-in-6-ol ((R)-49):**¹⁰⁸

Durchführung siehe Undecinol **49**. Anstelle des racemischen Pentyloxirans (**47**) wurde (R)-Pentyloxiran ((R)-**47**) eingesetzt..

– Ausbeute: 80 mg, 16%. – NMR- und MS- Daten siehe **49**.

(R)-2-Undecin-6-yl-9-undecinoat ((R)-50):

Arbeitsvorschrift **C** ausgehend von Undecinsäure **48** und Undecinol (R)-**49**.

– Ausbeute: 85 mg, 57%. – NMR- und MS- Daten siehe **50**.

(R)-Octadec-9-in-13-olid ((R)-51):

Arbeitsvorschrift **E** ausgehend von (R)-Undec-9-insäureester (R)-**50**.

– Ausbeute: 60 mg, 75%. – NMR- und MS- Daten siehe **51**.

(–)-(9Z,13R)-Octadec-9-en-13-olid ((Z,R)-46):

Durchführung analog (Z)-**46** ausgehend von (R)-**51**.

– Ausbeute: 7 mg, 71%. – NMR- und MS- Daten siehe (E)-**46**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -4.9$ (c = 0.7, Diethylether). – ee > 99%. – E : Z = 50 : 50.

6.5.3b Synthese der Octadec-9-en-11-olide

Um eine bessere Trennung der (Z)-Enantiomeren zu erlangen, wurde neben gaschromatographischen Untersuchungen an einer chiralen Hydrodex-Phase (Hydrodex15, Ofenprogramm: 150°C-0.2°/min-200°C) gaschromatographische Untersuchungen an einer chiralen DMP-Phase durchgeführt (120°C-1°C/min-200°C).

Synthese von (E)-Octadec-9-en-11-olid**((E)-11-Hydroxyoctadec-9-ensäure ((E)-57):**¹⁰⁴

Bei 0°C wurden zu einer Suspension aus 650 mg (5.6 mmol) SeO₂ und 3.2 ml *tert.*-Butylhydroperoxid (70% in Wasser) in 80 ml Dichlormethan 2.8 g (9.9 mmol) Ölsäure in 6.5 ml Dichlormethan zugefügt. Die Mischung wurde unter Lichtausschluss bei 0°C über Nacht gerührt. Anschließend wurde das Gemisch mit Dichlormethan (100 ml) verdünnt, mit gesättigter NaHCO₃-Lösung und anschließend mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Der Rückstand wurde in 20 ml Ethanol aufgenommen, bei 0°C mit 40 mg (1 mmol) NaBH₄ versetzt und 45 Minuten gerührt. Das Gemisch wurde im Vakuum aufkonzentriert, in 50 ml Wasser aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt wurde über MgSO₄ getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das Rückstand wurde flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (1 : 1) gereinigt. Es konnten neben einem Hauptanteil Ölsäure ein Gemisch aus 11-Hydroxyoctadec-9-ensäure ((E)-57) und 8-Hydroxyoctadec-9-ensäure ((E)-58) neben 8,11-Dihydroxyoctadec-9-ensäure ((E)-59) isoliert werden.

– Ausbeute: 158 mg, 5% (Gemisch aus 11-Hydroxyoctadecensäure ((E)-57) und 8-Hydroxyoctadecensäure ((E)-58)); 78mg, 2% (8,11-Dihydroxyoctadecensäure ((E)-59)); 2g, 71% Ölsäure. – ¹H-NMR (CDCl₃, 200MHz) δ: 0.86 (t, 3H, CH₃, H-18, *J* = 6.6 Hz), 1.19-1.77 (m, 22H, CH₂), 1.97-2.03 (m, 2H, CH₂, H-8), 2.32 (t, 2H, CH₂, H-2, *J* = 6.7 Hz), 5.28-5.65 (m, 2H, CH, H-9, H-10). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 50 MHz) δ: 14.1 (q, C-18), 22.6 (t), 24.6 (t), 25.5 (t), 28.8 (t), 29.0 (2t), 29.2 (t), 29.5 (t), 31.8 (t), 32.1 (t), 33.9 (t), 37.3 (t, C-12), 73.4 (d, C-11), 132.1 (d), 133.0 (d), 172.3 (s, C-1).

((E)-Octadec-9-en-11-olid ((E)-54):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von dem Gemisch der Hydroxyoctadecensäuren (E)-57 und (E)-58.

– Ausbeute: 12 mg, 8% (73% (E)-54, 11% Octadec-9-en-8-olid). – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ: 0.88 (t, 3H, CH₃, H-18, *J* = 6.2 Hz), 0.98-2.01 (m, 22H, CH₂), 2.11-2.38 (m, 4H, CH₂, H-2, H-8), 5.26-5.55 (m, 2H, CH, H-9, H-11), 5.65-5.83 (m, 1H, CH, H-10). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ: 14.1 (q, C-18), 22.6 (t), 24.4 (t), 25.4 (t), 25.7 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 28.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 32.8 (t), 33.8 (t, C-2), 35.4 (t, C-8), 74.5 (d, C-11),

130.4 (d, C-9), 137.0 (d, C-10), 174.3 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (47), 55 (98), 56 (15), 57 (35), 65 (10), 66 (10), 67 (100), 68 (39), 69 (42), 70 (11), 71 (10), 79 (36), 80 (21), 81 (81), 82 (56), 83 (39), 84 (28), 93 (21), 94 (15), 95 (54), 96 (32), 97 (35), 98 (96), 99 (10), 107 (11), 108 (15), 109 (34), 110 (37), 111 (25), 112 (11), 121 (12), 123 (14), 124 (11), 125 (17), 126 (16), 127 (29), 135 (24), 136 (15), 137 (10), 138 (15), 139 (11), 152 (15), 153 (23), 155 (12), 181 (30), 183 (10), 209 (11), 280 (15). – $E : Z > 99 : 1$. **Octadec-9-en-8-olid**: – EIMS (m/z): 41 (100), 43 (44), 53 (20), 54 (37), 55 (93), 56 (15), 57 (28), 67 (80), 68 (37), 69 (43), 77 (12), 79 (35), 80 (14), 81 (96), 82 (58), 83 (35), 84 (20), 93 (23), 94 (10), 95 (59), 96 (44), 97 (34), 98 (59), 99 (19), 107 (17), 109 (17), 110 (21), 111 (30), 112 (29), 124 (12), 125 (10), 126 (22), 135 (10), 149 (14), 163 (14), 167 (12), 181 (16), 195 (13), 209 (22), 237 (12), 280 (28).

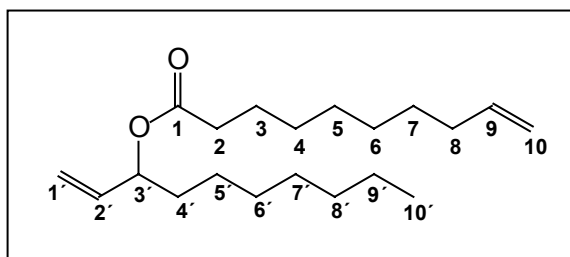
Dec-1-en-3-ol (52):

Zu 12 mg (5 mmol) Magnesiumspänen in 0.5 ml absolutem THF wurden einige Tropfen einer Vinylbromidlösung (5 ml, 5 mmol, 1M in THF) unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Reaktion wurde mit einem Tropfen 1,2-Dibromethan gestartet und die restliche Vinylbromid-Lösung kontinuierlich zugetropft. Nach Auflösen des Magnesiums wurde eine Lösung aus 0.75 ml (4.8 mmol) frisch destilliertem Octanal in 3 ml absolutem THF zugegeben und das Gemisch 30 Minuten unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktionslösung mit 5 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet. Das Lösungsmittel wurde am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch mit Pentan / Diethylether (5 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 460 mg, 61%. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-10, $J = 6.9$ Hz), 1.67-1.91 (m, 12H, CH_2), 4.09 (m, 1H, CH, H-3), 5.10 (dt, 1H, CH, H-1a, $J = 1.3$ Hz, $J = 10.4$ Hz), 5.22 (dt, 1H, CH, H-1b, $J = 1.4$ Hz, $J = 17.2$ Hz), 5.87 (ddd, 1H, CH, H-2, $J = 6.2$ Hz, $J = 10.4$ Hz, $J = 17.1$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.1 (q, C-10), 22.6 (t, C-9), 25.3 (t, C-5), 29.2 (t), 29.5 (t), 31.8 (t, C-8), 37.1 (t, C-4), 73.3 (d, C-3), 114.5 (t, C-1), 141.3 (d, C-2). – EIMS (m/z): 41 (21), 43 (19), 55 (13), 57 (100), 72 (19), 85 (12).

1-Decen-3-yl-9-decenoat (53):

Arbeitsvorschrift **C** ausgehend von Decensäure **43** und Decenol **52**.



Nummerierung des Dec-9-ensäureester (**53**)

– Ausbeute: 90 mg, 46%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-10', $J = 7.0$ Hz), 1.25-1.63 (m, 22H, CH_2), 2.04 (q, 2H, CH_2 , H-8, $J = 6.8$ Hz), 2.29 (t, 2H, CH_2 , H-2, $J = 6.8$ Hz), 4.92-5.24 (m, 5H, CH_2 , H-1', H-3', H-10), 5.73-5.86 (m, 2H, CH, H-2', H-9). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.1 (q, C-10'), 22.6 (t), 25.0 (t), 25.1 (t), 28.8 (t), 28.9 (t), 29.07 (t), 29.09 (2t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 33.7 (t), 34.2 (t), 74.5 (d, C-3'), 114.2 (t, C-10), 116.3 (t), 136.8 (d), 139.1 (t), 173.1 (s). – EIMS (m/z): 43 (29), 54 (27), 55 (86), 56 (11), 57 (23), 67 (46), 68 (20), 69 (59), 79 (12), 81 (27), 82 (16), 83 (60), 84 (12), 93 (16), 95 (15), 96 (17), 97 (25), 98 (15), 107 (13), 109 (18), 110 (15), 127 (22), 135 (100), 136 (12), 138 (10), 153 (25), 156 (15).

(E)-Octadec-9-en-11-olid ((E)-54):

Arbeitsvorschrift **D** ausgehend von Dec-9-ensäureester **53**.

– Ausbeute: 8 mg, 32%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-18, $J = 6.2$ Hz), 0.98-2.01 (m, 22H, CH_2), 2.11-2.38 (m, 4H, CH_2 , H-2, H-8), 5.26-5.55 (m, 2H, CH, H-9, H-11), 5.65-5.83 (m, 1H, CH, H-10). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.1 (q, C-18), 22.6 (t), 24.4 (t), 25.4 (t), 25.7 (t), 26.0 (t), 26.3 (t), 28.1 (t), 29.2 (t), 29.3 (t), 31.8 (t), 32.8 (t), 33.8 (t, C-2), 35.4 (t, C-8), 74.5 (d, C-11), 130.4 (d, C-9), 137.0 (d, C-10), 174.3 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (47), 55 (98), 56 (15), 57 (35), 65 (10), 66 (10), 67 (100), 68 (39), 69 (42), 70 (11), 71 (10), 79 (36), 80 (21), 81 (81), 82 (56), 83 (39), 84 (28), 93 (21), 94 (15), 95 (54), 96 (32), 97 (35), 98 (96), 99 (10), 107 (11), 108 (15), 109 (34), 110 (37), 111 (25), 112 (11), 121 (12), 123 (14), 124 (11), 125 (17), 126 (16), 127 (29), 135 (24), 136 (15), 137 (10), 138 (15), 139 (11), 152 (15), 153 (23), 155 (12), 181 (30), 183 (10), 209 (11), 280 (15). – Hydrodex15: $\text{rt}_{(Z)}\text{-54} = 50.20$ min, $\text{rt}_{(E,R)}\text{-54} = 51.04$ min, $\text{rt}_{(E,S)}\text{-54} = 51.50$ min; DMP: $\text{rt}_{(Z,R)}\text{-54} = 52.12$ min, $\text{rt}_{(Z,S)}\text{-54} = 52.42$ min, $\text{rt}_{(E)}\text{-54} = 52.84$ min; – $E : Z = 88 : 12$; **DMDS-Addukt ((E)-DMDS-54):**

– EIMS (m/z): 55 (30), 61 (29), 67 (35), 69 (16), 74 (11), 79 (16), 81 (36), 87 (34), 93 (28), 94 (26), 95 (24), 109 (12), 122 (77), 123 (18), 136 (100), 137 (22), 173 (12), 187 (17), 327 (47), 328 (11), 374 (53), 375 (13).

Synthese von (9E,11S)-Octadec-9-en-11-olid

Dec-1-in-3-on (55):¹⁰⁹

Bei -20° wurden zu einer Suspension aus 1.5 g (7.4 mmol) wasserfreiem AlCl_3 in 7.5 ml trockenem Dichlormethan 1.2 ml (6.9 mmol) Caprylchlorid und 1.2 ml (8.4 mmol) Ethinyltrimethylsilan in 1.5 ml trockenem Dichlormethan unter Stickstoffatmosphäre zugegeben. Die Reaktion war nach zehn Minuten abgeschlossen. Es wurden bei -10°C 2.5 ml 1N HCl-Lösung und 300 mg NaCl zugefügt. Anschließend wurden die Phasen getrennt, die wässrige Phase wurde zweimal mit Dichlormethan extrahiert und die vereinte organische Phase mit gesättigter NaHCO_3 -Lösung gewaschen. Die organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und der Rückstand flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 9 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 0.810 mg, 77%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.03 (t, 3H, CH_3 , H-10, $J = 7.0$ Hz), 1.09-1.23 (m, 8H, CH_2), 1.46-1.54 (m, 2H, CH_2), 2.40 (t, 2H, CH_2 , H-4, $J = 7.4$ Hz), 3.02 (s, 1H, CH, H-1). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100 MHz) δ : 14.0 (q, C-10), 22.6 (t), 23.8 (t), 28.8 (t), 28.9 (t), 31.6 (8), 45.5 (t, C-4), 78.2 (d, C-1), 81.5 (s, C-2), 187.6 (s, C-3). – EIMS (m/z): 43 (26), 53 (58), 55 (27), 57 (13), 67 (18), 68 (100), 69 (21), 81 (36), 82 (15), 95 (30), 96 (22), 109 (22), 110 (14), 123 (25).

(–)-(S)-Dec-1-in-3-ol ((S)-56):¹¹⁰

Zu 190 mg (5 mmol) LiAlH_4 in 1.5 ml wasserfreiem Diethylether wurden über den Zeitraum von 30 Minuten 880 mg (5 mmol) (+)-*N*-Methylephedrin in 4 ml wasserfreiem Diethylether unter Stickstoffatmosphäre zugetropft. Es wurde eine Stunde gerührt, das Reaktionsgemisch auf -15°C abgekühlt und eine Stunde tropfenweise mit 250 mg (1.7 mmol) Decinon **55** versetzt. Anschließend wurde 15 Minuten gerührt und die Reaktion bei 0°C mit ca. 10 ml gesättigter NaCl-Lösung beendet. Die organische Phase wurde zweimal mit 1N HCl-Lösung gewaschen, um *N*-Methylephedrin zurückzugewinnen. Anschließend wurde die organische Phase zweimal mit 1N NaOH-Lösung gewaschen. Die organische Phase des basischen

Abwasches wurde über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Das Rohprodukt wurde flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (2 : 1) gereinigt. Der Enantiomerenüberschuss wurde mittels GC an stationärer chiraler Phase (Hydrodex15, 50°C - $1^\circ\text{C}/\text{min}$ - 180°C) ermittelt.

– Ausbeute: 225 mg, 86%. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-10, $J = 6.7$ Hz), 1.07-1.59 (m, 12H, CH_2), 2.28 (d, 1H, CH, H-1, $J = 2.1$ Hz), 4.18 (dt, 1H, CH, H-3, $J = 2.1$ Hz, $J = 6.5$ Hz). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50MHz) δ : 14.0 (q, C-10), 22.6 (t), 25.0 (t), 29.2 (2t), 31.7 (t), 37.6 (t), 62.3 (d, C-3), 72.7 (d, C-1), 85.6 (s, C-2). – EIMS (m/z): 43 (55), 53 (14), 55 (98), 56 (24), 57 (100), 67 (18), 68 (12), 69 (19), 70 (55), 71 (11), 77 (11), 79 (54), 80 (17), 81 (13), 83 (37), 93 (28), 94 (10), 97 (17), 107 (15). – ee = 67%. – $\text{rt}_{(S)\text{-}56} = 58.6$ min, $\text{rt}_{(R)\text{-}56} = 60.0$ min. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -2.5$ (c = 7.0, Diethylether).

(+)-(S)-Dec-1-en-3-ol ((S)-52):¹¹¹

Zu 30 mg (0.6 mmol) LiAlH_4 in 4 ml trockenem THF wurden 120 mg (0.8 mmol) Decinol (S)-56 in 2 ml trockenem THF unter Stickstoffatmosphäre gegeben und drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Die Reaktion wurde vorsichtig mit 5 ml Wasser beendet und mit 1N NaOH-Lösung gewaschen. Die wässrige Phase wurde anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet. Nach dem Entfernen des Lösungsmittel wurde das Produkt quantitativ, jedoch mit Spuren vom Edukt (S)-56 und Decanol verunreinigt, ohne weitere Aufreinigung gewonnen.

– NMR- und MS- Daten siehe 52. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +1.2$ (c = 3, Diethylether).

(-)-(S)-1-Decen-3-yl-9-decenoat ((S)-53):

Arbeitsvorschrift C ausgehend von Decensäure 43 und Decenol (S)-52.

– Ausbeute: 74 mg, 62%. NMR- und GC-Daten siehe 53. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.3$ (c = 2.3, Diethylether).

(+)-(9E,13S)-Octadec-9-en-11-olid ((E,S)-54):

Arbeitsvorschrift D ausgehend von (S)-(-)-9-Decensäureester ((S)-53).

– Ausbeute: 34 mg, 41%. – NMR- und MS- Daten siehe 54. – ee = 67 %. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = 0.3$ (c = 3.6, Diethylether).

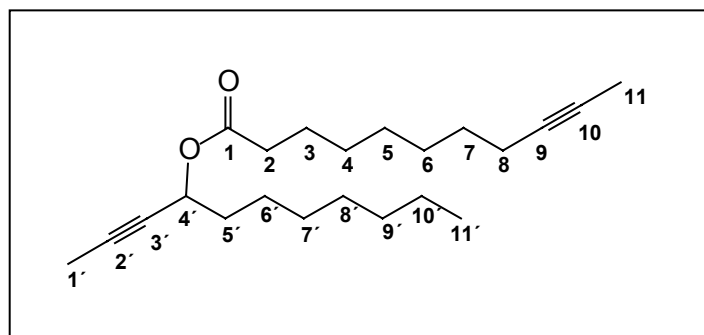
Versuch der Synthese von (Z,S)-Octadec-9-en-11-olid**(S)-Undec-2-in-4-ol ((S)-60):¹¹²**

Bei -78°C wurden 5 ml Ammoniak in einen Kolben, der mit 30 mg (4.2 mmol) Lithium und einer Spatelspitze $\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$ bestückt war, unter N_2 -Atmosphäre kondensiert. Nachdem sich Lithium aufgelöst hatte, wurden 300 mg (1.9 mmol) Carbinol (S)-**56** und dann 180 μl (2.9 mmol, 1.5 eq.) Methyljodid zugegeben. Die Reaktion wurde drei Stunden bei -30°C gerührt und anschließend durfte restliches Ammoniak bei Raumtemperatur verdampfen. Der Rückstand wurde in 10 ml gesättigter NH_4Cl -Lösung aufgenommen und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde mit gesättigter NaCl -Lösung gewaschen, über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. Die Verbindungen (S)-**60**, (S)-**56** und als Nebenprodukt entstandenes Dec-1-en-3-ol (**53**) konnten flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (5 : 1) nicht getrennt werden.

– Ausbeute: 280 mg (50% Produkt (S)-**60**, 25% Edukt (S)-**56**, 25% Nebenprodukt **53**). – ^1H -NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-11, $J = 6.8$ Hz), 1.41-1.70 (m, 12H, CH_2), 1.83 (d, 3H, CH_3 , H-1, $J = 7.1$ Hz), 4.33-4.45 (m, 1H, CH, H-4). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 50MHz) δ : 3.5 (q, C-1), 15.2 (q, C-11), 22.6 (t), 25.1 (t), 29.1 (t), 31.7 (t), 38.1 (t, C-5), 62.7 (d, C-4), 72.7 (s), 73.2 (s). – EIMS (m/z): 41 (23), 43 (10), 69 (100), 84 (19), 97 (11).

(–)-(S)-2-Undecin-4-yl-9-decinoat ((S)-61):

Arbeitsvorschrift C ausgehend von Undecinsäure **48** und (S)-Undecinol (S)-**60**, das mit Decinol (S)-**56** und Decenol **53** ((S)-**60** : (S)-**56** : **48** = 50 : 25 : 25) verunreinigt war.



Nummerierung des Undecinsäureesters (S)-**61**

– Ausbeute: 170 mg (43%, 86% bezogen auf reines Undecin-4-ol (S)-**60**). – ^1H -NMR (CDCl_3 , 200MHz) δ : 0.87 (t, 3H, CH_3 , H-11'), 1.19-1.72 (m, 22H, CH_2), 1.76 (t, 3H, CH_3 , H-11,

$J = 2.6$ Hz), 1.83 (d, 3H, CH₃, H-1', $J = 2.2$ Hz), 2.09-2.43 (m, 4H, CH₂, H-2, H-8), 5.28-5.34 (m, 1H, CH, H-1'). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 50MHz) δ : 3.4 (q), 3.6 (q), 14.1 (q, C-8'), 18.7 (t), 22.6 (t), 24.9 (t), 25.0 (t), 28.7 (t), 28.8 (t), 29.0 (t), 29.07 (t), 29.11 (t), 31.7 (t), 34.4 (t), 35.1 (t), 64.3 (d, C-4'), 75.4 (s), 79.2 (s), 80.9 (s), 81.4 (s), 172.9 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (38), 53 (31), 54 (15), 55 (78), 57 (13), 65 (17), 66 (45), 67 (82), 68 (25), 69 (41), 77 (26), 79 (68), 80 (16), 81 (100), 82 (12), 83 (17), 84 (27), 91 (28), 93 (66), 94 (21), 95 (100), 96 (16), 97 (13), 105 (26), 107 (36), 108 (31), 109 (31), 110 (10), 111 (29), 119 (28), 120 (14), 121 (48), 122 (12), 123 (36), 125 (22), 133 (16), 135 (20), 139 (11), 147 (24), 150 (11), 168 (24), 233 (13), 247 (28). – $[\alpha]_D^{20} = -15.1$ ($c = 1.0$, Diethylether).

6.5.3c Synthese von Octadec-9-en-12-olid

12-Hydroxyoctadec-9-ensäure:

In 50 ml Methanol und 8 ml (15 mmol) wässriger KOH-Lösung wurde 1 ml (3.2 mmol) 12-Hydroxyoctadec-9-ensäuremethylester bei 60°C über Nacht verseift. Die Lösung wurde im Vakuum aufkonzentriert, der Rückstand in 10 ml Wasser aufgenommen und einmal mit Diethylether extrahiert. Dann wurde die wässrige Phase mit 1N HCl-Lösung auf pH 1 angesäuert und anschließend dreimal mit Diethylether extrahiert. Der organische Extrakt der sauren Phase wurde über MgSO₄ getrocknet und vom Lösungsmittel befreit.

– Ausbeute: 860 mg, 90%.

Octadec-9-en-12-olid (62):

Arbeitsvorschrift A ausgehend von 12-Hydroxyoctadec-9-ensäure. Das Verhältnis der (*E* : *Z*)-Isomere wurde mittels GC bestimmt. Die Bestimmung des (*E*)- bzw. des (*Z*)-Isomeres erfolgte anhand NMR-spektroskopischer Messungen.^{73, 74}

– Ausbeute 90 mg, 64%; (**Z**)-Isomer (Ricinollacton) (*Z*)-62: – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH₃, H-18, $J = 7.0$ Hz), 1.10-1.74 (m, 20H, CH₂), 2.01-2.62 (m, 6H, CH₂), 5.03-5.04 (m, 1H, CH), 5.43-5.49 (m, 1H, CH), 5.52-5.60 (m, 1H, CH). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 14.0 (q, C-18), 22.5 (t), 23.5 (t), 24.6 (t), 25.69 (t), 25.72 (t), 26.1 (t), 27.3 (t), 29.1 (t), 29.5 (t), 31.7 (t), 31.8 (t), 33.8 (t), 35.2 (t), 73.8 (d, C-12), 124.8 (d, C-10), 132.5 (d, C-9), 174.4 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (16), 54 (23), 55 (39), 67 (34), 68 (18), 69 (12), 79 (15), 80 (11), 81 (27), 82 (15), 83 (12), 84 (12), 95 (19), 96 (17), 97 (14), 98 (100), 109 (19),

110 (12), 111 (16), 123 (15), 124 (11), 137 (14), 166 (15), 280 (30); **(E)-Isomer** (Ricinelaiddinlacton) **(E)-62**: – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88 (t, 3H, CH_3 , H-18, $J = 7.0$ Hz), 1.04-1.63 (m, 20H, CH_2), 1.94-2.31 (m, 6H, CH_2), 4.84-4.93 (m, 1H, CH), 5.25-5.32 (m, 1H, CH), 5.39-5.47 (m, 1H, CH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 14.0 (q, C-18), 22.6 (t), 23.8 (t), 25.4 (t), 27.0 (2t), 27.1 (t), 27.5 (t), 29.2 (t), 31.7 (t), 32.2 (t), 34.1 (t), 35.0 (t), 37.7 (t), 73.1 (d, C-12), 126.4 (d, C-10), 134.3 (d, C-9), 173.8 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (18), 54 (26), 55 (44), 67 (39), 69 (14), 79 (17), 80 (13), 81 (33), 82 (20), 83 (13), 84 (13), 93 (10), 94 (10), 95 (23), 96 (22), 97 (15), 98 (100), 108 (10), 109 (21), 110 (15), 111 (16), 123 (16), 124 (13), 137 (15), 166 (13), 280 (36). – $E : Z = 64 : 36$.

6.6 Synthese von Dihydrofarnesensäuremethylester (*Heliconius erato*)

Zur Bestimmung der absoluten Konfiguration der Dihydrofarnesensäureester aus dem Haarpinselextrakt von *Heliconius erato* stand ein Gesamtextrakt der männlichen Valvendrüsen des Falters zur Verfügung. Eine Probe dieses Extraktes wurde mit TMSH behandelt und die absolute Konfiguration des entstandenen Dihydrofarnesensäuremethylesters (**67**), sowie der ee der Referenzsubstanz **67** mittels gaschromatographischer Untersuchungen an chiraler Phase (DMP, 100°C - $0.5^\circ\text{C}/\text{min}$ - 150°C - $3^\circ\text{C}/\text{min}$ - 180°C) ermittelt.

(3S,6E)-2,3-Dihydrofarnesol ((S)-63):¹¹³

Zu 100 mg (0.45 mmol) (*E,E*)-Farnesol in 1 ml absolutem Methanol wurde eine Spatelspitze (*S*)-(-)-2,2'-Bis(diphenylphosphino)-1,1'-(binaphthalin)chloro(*p*-cumen)rutheniumchlorid zugefügt und drei Tage bei 35°C und 40bar Wasserstoffdruck hydriert. Das Reaktionsgemisch wurde anschließend aufkonzentriert und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel, das mit einer 0.5 cm hohen Celiteschicht überschichtet war, mit Petrolether / Diethylether (2 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 87 mg, 87%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.91 (d, 3H, 3- CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.01-1.50 (m, 4H, CH_2), 1.52-1.67 (m, 1H, CH, H-3), 1.60 (s, 6H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.92-2.09 (m, 6H, CH_2), 3.62-3.75 (m, 2H, CH_2 , H-1), 5.07-5.12 (m, 2H, CH). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 15.9 (q, 7-C), 17.7 (q, 11-C), 19.5 (q, 3-C), 25.3 (t), 25.7 (q, C-12), 26.7 (t), 29.2 (d, C-3), 37.2 (t), 39.7 (t), 39.9 (t), 61.2 (t, C-1), 124.4 (d), 124.6 (d), 131.3 (s, C-7),

135.0 (s, C-11). – EIMS (m/z): 43 (11), 55 (20), 67 (24), 68 (12), 69 (100), 81 (67), 82 (12), 95 (42), 99 (17), 109 (17), 123 (53), 163 (19), 181 (36).

(3*R*,6*E*)-2,3-Dihydrofarnesol ((*R*)-63):

Durchführung analog (*S*)-63. Anstelle des (*S*)-Ru-BINNAP-Katalysators wurde das entsprechende (*R*)-Enantiomer eingesetzt.

– Ausbeute: 85 mg, 85%. NMR- und MS-Daten siehe (*S*)-63.

(+)-(3*S*,6*E*)-2,3-Dihydrofarnesensäure ((*S*)-64):¹⁰²

(*S*)-Dihydrofarnesol (*S*)-63 (100 mg, 0.45 mmol) wurde in 1.5 ml trockenem DMF gelöst und bei Raumtemperatur mit 700 mg (1.86 mmol) Pyridiniumdichromat portionsweise versetzt. Nach 24-stündigem Rühren wurde das Gemisch mit 12 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO₄ getrocknet, das Lösungsmittel abdestilliert und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Petrolether / Diethylether (9 : 1) als Laufmittel gereinigt.

– Ausbeute: 73 mg, 68%. – ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz) δ : 0.99 (d, 3H, CH₃, J = 6.6 Hz), 1.24-1.44 (m, 2H, CH₂, H-4), 1.60 (s, 6H, CH₃), 1.68 (s, 3H, CH₃), 1.92-2.11 (m, 6H, CH₂), 2.17 (dd, 1H, CH₂, H-2a, J = 8.2 Hz, J = 14.9 Hz), 2.37 (dd, 1H, CH₂, H-2b, J = 5.8 Hz, J = 14.9 Hz), 5.07-5.12 (m, 2H, CH, H-6, H-10). – ¹³C-NMR (CDCl₃, 100MHz) δ : 16.0 (q, 7-C), 17.7 (q, 11-C), 19.6 (q, 3-C), 25.3 (t), 25.7 (q, C-12), 26.7 (t), 29.8 (d), 36.8 (t), 39.7 (t), 124.0 (d), 124.3 (d), 131.3 (s, C-11), 135.2 (s, C-7), 179.0 (s, C-1). $-\left[\alpha\right]_D^{20} = +1.6$ (c = 2.9, Diethylether).

(–)-(3*R*,6*E*)-2,3-Dihydrofarnesensäure ((*R*)-64):

Durchführung analog (*S*)-64 ausgehend von (*R*)-Dihydrofarnesol ((*R*)-63).

– Ausbeute: 87 mg, 81%. – NMR-Daten siehe (*S*)-64.

(3*S*,6*E*)-2,3-Dihydrofarnesensäuremethylester ((*S*)-67):

Eine Lösung aus 53 mg (0.2 mmol) (*S*)-2,3-Dihydrofarnesensäure ((*S*)-64) in 1 ml Methanol wurde mit einem Tropfen 1N HCl-Lösung versetzt und sechs Stunden unter Rückfluss zum Sieden erhitzt. Anschließend wurde Methanol im Vakuum abdestilliert, der Rückstand in Toluol aufgenommen, die organische Phase mit 1N NaOH-Lösung gewaschen und über MgSO₄ getrocknet. Nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt an Kieselgel (Petrolether / Diethylether, 19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 40 mg, 79%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.95 (d, 3H, 3- CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.09-1.43 (m, 2H, CH_2 , H-4), 1.60 (s, 6H, CH_3), 1.68 (s, 3H, CH_3), 1.91-2.06 (m, 6H, CH_2), 2.12 (dd, 1H, CH, H-2a, $J = 8.2$ Hz, $J = 14.6$ Hz), 2.33 (dd, 1H, CH, H-2b, $J = 5.9$ Hz, $J = 14.6$ Hz), 3.67 (s, 3H, CH_3O), 5.07-5.12 (m, 2H, CH, H-6, H-10). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 15.9 (q, 7-C), 17.7 (q, 11-C), 19.6 (q, 3-C), 25.3 (t), 25.7 (q, C-12), 26.7 (t), 30.0 (d, C-3), 36.7 (t), 39.7 (t), 41.6 (t, C-2), 51.3 (q, OCH_3), 124.1 (d), 124.3 (d), 131.3 (s, C-11), 135.1 (s, C-7), 173.7 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (11), 74 (68), 81 (36), 82 (11), 109 (28), 110 (24), 124 (12), 139 (14), 182 (100), 183 (13), 194 (17). – ee = 91%. – $\text{rt}_{(S)-67} = 50.08$ min, $\text{rt}_{(R)-67} = 50.42$ min.

(3*R*,6*E*)-2,3-Dihydrofarnesensäuremethylester ((*R*)-67):

Durchführung analog (*S*)-67 ausgehend von (3*R*,6*E*)-2,3-Dihydrofarnesensäure ((*R*)-64).

– Ausbeute: 36 mg, 81%. – Retentionszeiten der chiralen GC, NMR- und MS-Daten siehe (*S*)-67. – ee = 90%.

6.7 Synthese der Caprolactone aus dem Streptomycesstamm B1010

Zur GC/MS-Analyse stand ein Cyclohexanextrakt des marinen Streptomyces B1010 aus der Arbeitsgruppe von Priv.-Doz. Dr. Lang zur Verfügung. Die absolute Konfiguration der Naturprodukte, der ee und dr der ϵ -Alkanolide wurden gaschromatographisch an stationärer chiraler Phase (DAT) ermittelt (Ofenprogramm: 120°C, 0.5°C/min, 170°C).

6.7.1 Synthese der 10-Methyldodecan-6-olide

4-Methyl-1-hexanol:¹¹⁴

Zu einer Lösung aus 2.2 ml (15.8 mmol) 4-Methylhex-1-en in 10 ml trockenem Dichlormethan wurden 18 ml (18 mmol, 1M in Dichlormethan) $\text{HBr}_2 \cdot \text{SMe}_2$ -Lösung zugesetzt. Das Reaktionsgemisch wurde drei Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nachdem die Lösung auf Raumtemperatur abgekühlt war, wurden erst 2 ml Methanol, dann 720 mg (18 mmol) NaOH, 4 ml Wasser und 2.5 ml (35%) H_2O_2 zugefügt. Es wurde zwei Stunden gerührt. Anschließend wurde die wässrige Phase dreimal mit Dichlormethan extrahiert, der vereinigte organische Extrakt über MgSO_4 getrocknet und das Lösungsmittel entfernt. Das

Produkt wurde flashsäulenchromatographisch an Kieselgel mit Pentan / Diethylether (2 : 1) als Laufmittel gereinigt.

– Ausbeute: 880 mg, 48%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.86 (t, 3H, CH_3 , H-6, $J = 7.2$ Hz), 0.86 (d, 3H, 4- CH_3 , $J = 6.2$ Hz), 1.10-1.61 (m, 7H), 3.62 (t, 2H, CH_2 , C-1, $J = 6.5$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.4 (q, C-6), 19.1 (q, 4-C), 29.9 (t), 30.4 (t), 32.5 (t), 34.2 (d, C-4), 63.5 (t, C-1). – EIMS (m/z): 41 (78), 42 (20), 43 (19), 55 (41), 56 (32), 57 (27), 69 (89), 70 (100).

4-Methylhexyl-1-bromid (70b):

Arbeitsvorschrift F. Als Edukt wurde 4-Methylhexan-1-ol verwendet.

– Ausbeute: 1.2 g, 92%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H, CH_3 , H-6, $J = 7.2$ Hz), 0.88 (d, 3H, 4- CH_3 , $J = 6.1$ Hz), 1.12-1.54 (m, 7H), 3.40 (t, 2H, CH_2 , H-1, $J = 6.9$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.3 (q, C-6), 19.1 (q, 4-C), 29.3 (t), 30.5 (t), 34.3 (t), 34.3 (d, C-4), 35.0 (t). – EIMS (m/z): 41 (86), 42 (16), 43 (18), 55 (31), 56 (31), 57 (74), 69 (100), 70 (11), 149 (78), 151 (77).

(S)-1-Brom-2-methylbutan ((S)-72):

Arbeitsvorschrift F ausgehend von (S)-2-Methyl-1-butanol.

– Ausbeute: 2.0 g, 73%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.91 (t, 3H, CH_3 , H-4, $J = 7.5$ Hz), 1.01 (d, 3H, 2- CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.24-1.35 (m, 1H, CH_2), 1.44-1.53 (m, 1H, CH_2), 1.66-1.78 (m, 1H, CH, H-2), 3.35 (dd, 1H, CH_2 , H-1a, $J = 6.1$ Hz, $J = 10.0$ Hz), 3.39 (dd, 1H, CH_2 , H-1b, $J = 6.1$ Hz, $J = 10.0$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.2 (q, C-4), 18.4 (q, 2-C), 27.6 (t, C-3), 36.8 (d, C-2), 41.1 (t, C-1). – EIMS (m/z): 41 (65), 42 (18), 43 (45), 55 (33), 57 (28), 71 (100).

(+)-(S)-2-Methylbutylmalonsäurediethylester ((S)-73):¹¹⁵

Zu einer Suspension aus 530 mg (13.3 mmol, 60% in Mineralöl) NaH in 50 ml absolutem Ethanol wurden 2.0 ml (13.3 mmol) Diethylmalonat unter N_2 -Atmosphäre zugetropft. Nach einstündigen Rühren wurde die Suspension auf 0°C abgekühlt und mit 2 g (13.3 mmol) (S)-2-Methylbutylbromid (S)-72 über den Zeitraum von einer Stunde versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht unter Rückfluss erhitzt, dann das Lösungsmittel abgezogen und der Rückstand mit 1N HCl-Lösung angesäuert. Es wurde dreimal mit Diethylether extrahiert und die vereinigte organische Phase über MgSO_4 getrocknet.

Anschließend wurde das Lösungsmittel am Rotationsverdampfer entfernt und das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 9 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 2.4 g, 77%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.88-0.84 (m, 3H, CH_3 , C-6), 0.89 (d, 3H, 4- CH_3 , $J = 6.4$ Hz), 1.14-1.23 (m, 1H, CH_2), 1.26 (t, 6H, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$, $J = 7.1$ Hz), 1.29-1.41 (m, 3H), 1.64-1.71 (m, 1H, CH_2), 1.93-2.00 (m, 1H, CH_2), 3.43 (dd, 1H, CH, H-2, $J = 6.6$ Hz, $J = 8.7$ Hz), 4.18 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz), 4.19 (q, 2H, OCH_2 , $J = 7.1$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.1 (q, C-6), 14.1 (2q), 18.7 (q, 4-C), 29.2 (t), 35.4 (t), 50.2 (d, C-2), 61.2 (t, CH_2O), 61.3 (t, CH_2O), 169.7 (s, C-1), 169.9 (s, 2-C). – EIMS (m/z): 55 (28), 69 (13), 73 (22), 83 (14), 86 (11), 88 (15), 99 (11), 101 (19), 114 (11), 127 (23), 132 (14), 133 (40), 160 (100), 173 (31), 185 (20). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.0$ ($c = 3.8$, Diethylether).

(+)-(S)-4-Methylhexansäureethylester (S)-74:¹¹⁶

Zu 600 mg (2.6 mmol) Methylbutylmalonat (S)-73 wurden 0.5 ml Wasser, 220 mg (5.2 mmol) LiCl und 4.5 ml DMSO gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde vier Stunden unter Rückfluss erhitzt. Nach dem Abkühlen wurde die Reaktionsmischung mit 6 ml Wasser verdünnt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Extrakte wurden über MgSO_4 getrocknet und nach Entfernen des Lösungsmittels wurde das Rohprodukt flashsäulenchromatographisch an Kieselgel (Pentan / Diethylether, 19 : 1) gereinigt.

– Ausbeute: 322 mg, 78%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.87 (t, 3H, CH_3 , H-6, $J = 7.2$ Hz), 0.89 (d, 3H, 4- CH_3 , $J = 6.9$ Hz), 1.26 (t, 3H, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz), 1.04-1.48 (m, 4H), 1.62-1.71 (m, 1H), 2.22-2.36 (m, 2H, CH_2 , H-2), 4.12 (q, 2H, OCH_2CH_3 , $J = 7.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.3 (q, C-6), 14.3 (q, $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{O}$), 18.8 (q, 4-C), 29.2 (t), 31.5 (t), 32.2 (t), 34.0 (d, C-4), 60.2 (t, OCH_2), 174.2 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (36), 45 (12), 55 (40), 56 (16), 57 (23), 60 (19), 61 (15), 69 (22), 70 (28), 71 (17), 73 (33), 74 (16), 83 (24), 95 (35), 101 (100), 102 (11), 113 (35), 129 (16). – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +11.7$ ($c = 3.5$, Diethylether).

(+)-(S)-4-Methylhexanol:

Zu einer Suspension aus 42 mg (1.1 mmol) LiAlH_4 in 2 ml trockenem Diethylether wurde eine Lösung aus 320 mg (2 mmol) Methylhexanoat (S)-74 und 1 ml trockenem Diethylether zugetropft. Nachdem einstündigem Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch drei weitere Stunden unter Rückfluss erhitzt. Anschließend wurde die Reaktion mit 2 ml Eiswasser versetzt, die Phasen wurden getrennt und die wässrige wurde dreimal mit

Diethylether extrahiert. Die vereinigte organische Phase wurde über MgSO_4 getrocknet, das Lösungsmittel entfernt und das Produkt ohne weitere Reinigung nahezu quantitativ erhalten.

– NMR- und MS-Daten siehe 4-Methylhexanol. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +2.7$ ($c = 6.5$, Diethylether).

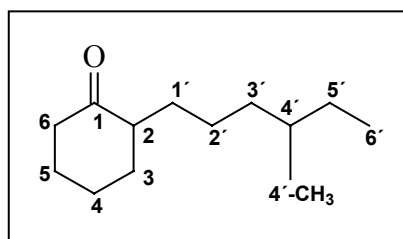
(S)-1-Brom-4-methylhexan ((S)-70b):

Arbeitsvorschrift **F**. Als Edukt wurde (S)-4-Methylhexanol verwendet.

– Ausbeute: 550 mg, 73%. – NMR- und MS-Daten siehe **70b**.

2-(4-Methylhexyl)-cyclohexanon (69b):

Arbeitsvorschrift **G** ausgehend von Methylhexylbromid **70b**.



Nummerierung des Alkylcyclohexanons (2R)-**69b**

– Ausbeute: 4 mg, 32%. – ^1H -NMR (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.83-0.88 (m, 6H, CH_3), 1.04-1.88 (m, 13H), 1.97-2.04 (m, 1H, CH_2), 2.08-2.12 (m, 1H, CH_2), 2.29-2.34 (m, 2H), 2.36-2.41 (m, 1H). – ^{13}C -NMR (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.4 (q, C-6'), 19.1 (q, 4'-C), 19.2 (q, 4'-C), 24.6 (t), 24.7 (t), 24.8 (t), 28.02 (t), 28.04 (t), 29.4 (t), 29.5 (t), 29.66 (t), 29.73 (t), 33.8 (t), 33.9 (t), 34.3 (d, C-4'), 36.66 (t), 36.70 (t), 41.9 (t, C-6), 50.8 (d, C-2), 50.8 (d, C-2), 213.6 (s, C-1). – EIMS (m/z): 55 (18), 83 (16), 97 (11), 98 (100), 111 (10).

(+)-(2R)-2-(4-Methylhexyl)-cyclohexanon ((2R)-69b):

Arbeitsvorschrift **H**. Als Edukt wurde das racemische Methylhexylbromid **70b** eingesetzt.

– Ausbeute: 200 mg, 61%. – NMR- und MS-Daten unter **69b**. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = +9.5$ ($c = 2.2$, Diethylether).

(+)-(2R,4S)-2-(4-Methylhexyl)-cyclohexanon ((2R,4S)-69b):

Die Reaktion wurde laut Arbeitsvorschrift **H** ausgehend von (S)-Methylhexylbromid ((S)-**70b**) durchgeführt.

– Ausbeute: 71 mg, 66%. – NMR- und MS-Daten unter **69b**. – $[\alpha]_D^{20} = +16.2$ ($c = 2.2$, Diethylether).

(4*S*)-2-(4-Methylhexyl)-cyclohexanon ((4*S*)-69b):

Arbeitsvorschrift **G** ausgehend von (*S*)-Methylhexylbromid ((*S*)-70b).

– Ausbeute: 12 mg, 38%. – NMR- und MS-Daten unter **69b**.

10-Methyldodecan-6-olid (68b):

Arbeitsvorschrift **I**. Als Edukt wurde 2-(4-Methylhexyl)-cyclohexanon (**69b**) verwendet.

– Ausbeute: 4 mg, 87%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85 (t, 3H, CH_3 , H-12, $J = 7.4$ Hz), 0.85 (d, 3H, 10- CH_3 , $J = 5.7$ Hz), 1.08-1.96 (m, 15H), 2.57-2.70 (m, 2H, CH_2 , H-2), 4.23 (dt, 1H, CH, H-6, $J = 8.1$ Hz, $J = 4.1$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.3 (q, C-12), 11.4 (q, C-12), 19.11 (q, 10-C), 19.13 (q, 10-C), 22.9 (t), 23.0 (t), 28.3 (t), 29.3 (t), 29.4 (t), 34.3 (d, C-10), 34.5 (t), 34.6 (t), 34.9 (t), 36.30 (t), 36.31 (t), 36.7 (t), 80.4 (d, C-6), 80.6 (d, C-6), 175.8 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (23), 55 (96), 56 (43) 57 (29), 67 (41), 68 (12), 69 (37), 70 (55), 71 (12), 81 (16), 83 (24), 84 (66), 85 (100), 95 (17), 113 (32). – $\text{rt}_{(6R,10R)\text{-68b}} = 54.88$ min, $\text{rt}_{(6R,10S)\text{-68b}} = 55.43$ min, $\text{rt}_{(6S)\text{-68b}} = 57.74$ min.

(–)-(6*R*,10*S*)-10-Methyldodecan-6-olid ((*R,S*)-68b):

Arbeitsvorschrift **I** ausgehend von (2*R*,4*S*)-69b.

– Ausbeute: 49 mg, 66%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.85 (t, 3H, CH_3 ; H-12, $J = 7.4$ Hz), 0.85 (d, 3H, 10- CH_3 , $J = 5.7$ Hz), 1.08-1.96 (m, 15H), 2.57-2.70 (m, 2H, CH_2 , H-2), 4.23 (dt, 1H, CH, H-6, $J_1 = 8.1$ Hz, $J_2 = 4.1$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 11.3 (q, C-12), 19.2 (q, 10-C), 23.0 (t), 23.1 (t), 28.3 (t), 29.4 (t), 34.3 (d, C-10), 34.6 (t), 35.0 (t), 36.4 (t), 36.8 (t), 80.6 (d, C-6), 175.8 (s, C-1). – EIMS (m/z): 43 (23), 55 (96), 56 (43) 57 (29), 67 (41), 68 (12), 69 (37), 70 (55), 71 (12), 81 (16), 83 (24), 84 (66), 85 (100), 95 (17), 113 (32). – HRMS: berechnet für $\text{C}_{13}\text{H}_{24}\text{O}_2$ 212.1776, gefunden 212.1774. – $[\alpha]_D^{20} = -20.1$ ($c = 2.0$, Diethylether). – $ee = 94\%$, $dr > 94 : 6$.

(–)-(6*R*)-10-Methyldodecan-6-olid ((6*R*)-68b):

Arbeitsvorschrift **I**. Als Edukt wurde (2*R*)-69b eingesetzt.

– Ausbeute: 160 mg, 89%. – NMR- und MS-Daten, siehe **68b**. – $[\alpha]_D^{20} = -33.3$ ($c = 3.4$, Diethylether). – $ee = 91\%$.

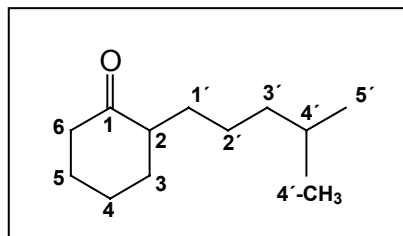
(+)-(10*S*)-10-Methyldodecan-6-olid ((10*S*)-68b):

Arbeitsvorschrift **I**. Als Edukt wurde (4*S*)-**69b** eingesetzt. – Ausbeute: 8 mg, 82%.

– NMR- und MS-Daten siehe 68b. – $[\alpha]_D^{20} = +8.8$ ($c = 0.7$, Diethylether). – $ee > 99\%$.

6.7.2 Synthese der 10-Methylundecan-6-olide**(*R*)-2-(4-Methylpentyl)cyclohexanon ((*R*)-69a):**

Arbeitsvorschrift **H** ausgehend von 4-Methylpentylbromid (**70a**).



Nummerierung des Alkylcyclohexanons **69a**

– Ausbeute: 262 mg, 63%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.79 (d, 6H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.04-1.25 (m, 5H, CH_2), 1.30-1.34 (m, 1H, CH_2), 1.41-1.51 (m, 1H, CH, H-4'), 1.54-1.64 (m, 2H, CH_2), 1.65-1.73 (m, 1H, CH_2), 1.75-1.82 (m, 1H, CH_2), 1.92-1.99 (m, 1H, CH_2), 2.01-2.07 (m, 1H, CH_2), 2.16-2.21 (m, 1H, CH, H-2), 2.22-2.30 (m, 1H, CH_2 , H-6a), 2.31-2.36 (m, 1H, CH_2 , H-6b). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 22.56 (q), 22.61 (q), 24.8 (t), 24.9 (t), 27.9 (d, C-4'), 28.0 (t), 29.6 (t), 33.8 (t), 39.1 (t), 42.0 (t), 50.8 (d, C-2), 213.6 (s, C-1). – EIMS (m/z): 55 (19), 70 (12), 83 (19), 97 (12), 98 (100), 111 (10). – $[\alpha]_D^{20} = -2.1$ ($c = 0.7$, Diethylether).

2-(4-Methylpentyl)cyclohexanon (69a):

Arbeitsvorschrift **G** ausgehend von 4-Methylpentylbromid (**70a**).

– Ausbeute: 87 mg, 44%. – NMR- und MS-Daten siehe (*R*)-**69a**.

(-)-(*R*)-10-Methylundecan-6-olid ((*R*)-68a):

Arbeitsvorschrift **I**. Als Edukt wurde (*R*)-**69a** eingesetzt.

– Ausbeute: 163 mg, 75%. – $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 0.87 (d, 6H, CH_3 , $J = 6.6$ Hz), 1.18-1.23 (m, 2H, CH_2 , H-9), 1.24-1.77 (m, 8H, CH_2 , CH), 1.84-2.00 (m, 3H, CH_2), 2.56-2.70 (m, 2H, CH_2 , H-2), 4.23 (dt, 1H, CH, H-6, $J = 8.0$ Hz, $J = 4.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz): 22.5 (q), 22.6 (q), 23.1 (t), 23.2 (t), 27.9 (d, C-10), 28.3 (t), 34.6 (t), 34.9 (t), 36.7 (t), 38.7 (t), 80.6 (d, C-6), 175.8 (s, C-1). – EIMS (m/z) 43 (36), 55 (85), 56 (57), 57 (20), 67 (37), 68 (11), 69 (30), 70 (17), 83 (14), 84 (64), 85 (100), 95 (14), 113 (36). – HRMS: berechnet für $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_2$ 198.1620, gefunden 198.1612. – $[\alpha]_{\text{D}}^{20} = -1.2$ ($c = 3.2$, Diethylether). – $ee = 93\%$. – $rt_{(S)\text{-68a}} = 34.01$ min, $rt_{(R)\text{-68a}} = 34.65$ min.

10-Methylundecan-6-olid (68a):

Arbeitsvorschrift I. Als Edukt wurde **69a** verwendet.

– Ausbeute: 26 mg, 55%. – NMR- und MS-Daten siehe (*R*)-**68a**.

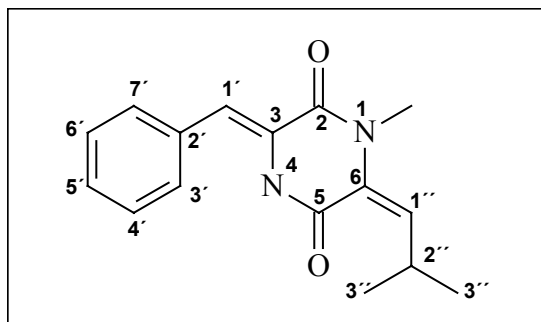
6.8 Diketopiperazine aus dem marinen Streptomyceten GW11/1124

Als Analysensubstanz stand ein Fettphasenextrakt des marinen Streptomyceten GW11/1124 aus dem Arbeitskreis Laatsch zu Verfügung.

Reinigung des Naturstoffes:

Das natürliche Diketopiperazin **75** wurde mittels Dünnschichtchromatographie auf einer Silicafolie der Firma Machery&Nagel mit dem Laufmittelgemisch Pentan / Diethylether (4 : 1), das mit einem Tropfen Essigsäure versetzt war, durchgeführt. Die Detektion erfolgte mittels UV-Licht. Die getrennten Fraktionen wurden gaschromatographisch untersucht. Zur präparativen Isolierung des Naturstoffes **75** wurde der Rohextrakt (ca. 500 mg) zuerst mit TMSH (0.5 ml) umgesetzt (siehe Derivatisierung von Naturproben). Anschließend wurde der behandelte Extrakt säulenchromatographisch mit Pentan / Diethylether (4 : 1) gereinigt, und das aufgereinigte Piperazin **75** aus Ethylacetat umkristallisiert.

Darüber hinaus wurden HPLC-Untersuchungen an einer CN-Phase mit Hexan / Isopropanol als Lösungsmittel durchgeführt. Das Lösungsmittelgemisch wurde als Gradient verwendet (99% Hexan auf 88.5% Hexan nach 15 Minuten).

(3E,6Z)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methyl-piperazin-2,5-dion (75):Nummerierung von **75**

– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.09 (d, 6H, CH_3 , H-3'', H-3'', $J = 6.6$ Hz), 3.29 (s, 3H, N-1- CH_3), 3.73-3.82 (m, 1H, CH, H-2''), 5.49 (d, CH, 1H, H-1'', $J = 9.6$ Hz), 6.98 (s, 1H, H-1'), 7.29-7.72 (m, 5H, CH), 7.95 (br s, 1H, H-4). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz) δ : 23.3 (q, C-3'', C-3''), 26.7 (d, C-2''), 31.1 (q, n- CH_3), 115.7 (d, C-1'), 125.7 (s, C-3), 128.0 (s, C-6), 128.4 (d), 128.6 (d, C-5'), 129.4 (d), 133.3 (s, C-2'), 134.8 (d, C-1''), 157.5 (s, C-2), 157.7 (s, C-5). – EIMS (m/z): 82 (28), 89 (10), 255 (37), 227 (17), 270 (100), 271 (18). HRMS: berechnet für $\text{C}_{15}\text{H}_{30}\text{N}_2\text{O}_2$ 270.1368, gefunden 270.1356. – IR (cm^{-1}): 1356.2 (s), 1410.0 (m), 1645.2 (m), 1709.7 (s), 2879.1 (w), 2972.2 (w), 3070.5 (w), 3406.5 (w). – $\text{rt}_{(\text{Z,E})-75} = 44.18$ min, $\text{rt}_{\text{F1-75}} = 44.67$ min, $\text{rt}_{\text{F2-75}} = 45.72$ min, $\text{rt}_{\text{F3-75}} = 45.88$ min.

Stereoisomere des 3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methyl-piperazin-2,5-dions:

– F1-**75**: EIMS (m/z): 43(10), 55 (14), 82 (14), 89 (10), 90 (13), 97 (10), 98 (19), 116 (10), 117 (20), 187 (61), 227 (14), 241 (29), 242 (15), 255 (13), 270 (100), 271 (18); F2-**75**: – EIMS (m/z): 82 (23), 104 (14), 227 (16), 255 (38), 270 (100), 271 (19); F3-**75**: – EIMS (m/z): 82 (22), 227 (16), 255 (39), 270 (100), 271 (20).

(Z)-3-Benzyl-6-isobutyliden-1-methyl-piperazin-2,5-dion (79a): – EIMS (m/z): 82 (16), 91 (13), 96 (22), 124 (18), 138 (13), 153 (46), 181 (100), 182 (11), 272 (60), 273 (12).

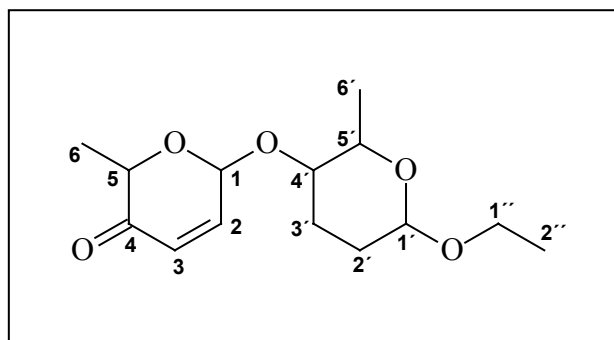
(E)-3-Benzyliden-6-isobutyl-1-methyl-piperazin-2,5-dion (79b):

EIMS (m/z): 43 (20), 57 (17), 71 (25), 85 (10), 90 (11), 117 (12), 187 (100), 188 (16), 215 (62), 216 (90), 217 (13), 272 (44).

6.9 Disaccharide aus dem Streptomycesstamm B6728

Als Analysensubstanz stand ein Cyclohexanextrakt des Streptomycesstammes B6728 aus dem Arbeitskreis Laatsch zu Verfügung. Der Extrakt enthielt zwei Hauptkomponenten **80** und **82** im Verhältnis 70 : 30. Verbindung **80** konnte ohne weitere Reinigung NMR-spektroskopisch untersucht werden. Anhand von Mikroreaktionen mit Diazomethan bzw. mit NaOMe wurden Derivatisierungen zur Identifizierung von funktionellen Gruppen der Hauptkomponenten **80** und **82** durchgeführt. Verbindung **82** ging jeweils unverändert aus den Mikroreaktionen hervor.

6-(6-Ethoxy-2-methyltetrahydropyran-3-yloxy)-6H-pyran-3-on (**80**):



Nummerierung des Disaccharids **80**

– $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3 , 400MHz) δ : 1.17 (d, 3H, CH_3 , H-6', $J = 6.6$ Hz), 1.28 (q, 3H, CH_3 , H-2'', $J = 6.8$ Hz), 1.38 (d, 3H, CH_3 , H-6, $J = 6.8$ Hz), 1.82-2.17 (m, 4H, CH_2 , H-2', H-3'), 3.44-3.58 (m, 1H, CH_2 , H-1''), 3.68 (br s, 1H, CH, H-4'), 3.69-3.74 (m, 1H, CH_2 , H-1'), 3.94 (dq, 1H, CH, H-5', $J = 1.3$ Hz, $J = 6.6$ Hz), 4.59 (q, 1H, CH, H-5, $J = 6.8$ Hz), 4.84 (br s, 1H, CH, H-1'), 5.23 (d, 1H, CH, H-1, $J = 3.4$ Hz), 6.09 (d, 1H, CH, H-3, $J = 10.2$ Hz), 6.88 (dd, 1H, CH, H-2, $J = 3.5$ Hz, $J = 10.2$ Hz). – $^{13}\text{C-NMR}$ (CDCl_3 , 100MHz), δ : 14.9 (q, C-2''), 15.1 (q, C-6), 17.2 (q, C-6'), 24.4 (t, C-3'), 24.7 (t, C-2'), 62.6 (t, C-1'), 65.7 (t, C-5'), 70.5 (d, C-5), 77.2 (d, C-4'), 95.4 (d, C-1), 96.6 (d, C-1'), 127.3 (d, C-3), 143.1 (d, C-2), 196.9 (s, C-4). – EIMS (m/z): 43 (23), 55 (16), 57 (14), 67 (10), 69 (24), 83 (19), 85 (26), 87 (99), 111, (86), 112 (12), 115 (100), 143 (11), 225 (10). **80** / **Diazomethan**: – EIMS (m/z): 43 (26), 57 (18), 69 (29), 71 (11), 85 (41), 87 (100), 97 (28), 115 (99), 125 (96), 126 (31), 143 (30). **80** / **NaOMe**: – EIMS (m/z): 43 (23), 55 (13), 45 (18), 57 (22), 58 (13), 59 (15), 69 (18), 71 (51), 72 (11), 85 (76), 86 (21), 87 (43), 97 (20), 114 (17), 115 (100), 143 (73).

6-(6-Ethoxy-2-methyltetrahydropyran-3-yl-oxy)-dihydropyran-3-on (82):

– EIMS (m/z): 43 (19), 57 (18), 67 (10), 69 (17), 71 (23), 72 (11), 85 (52), 87 (55), 95 (13), 97 (19), 113 (95), 115 (100), 143 (21), 227 (12), 228 (17).

6.10 N-Phenethylalkylamide aus GW11/1124**6.10.1 Kombinatorische Synthese von N-Phenethylisobutyramid, N-Phenethylbutyramid und N-Phenethylisovaleramid**

In 2 ml Diethylether wurden 0.4 ml (3.2 mmol) Phenylethylamin mit 0.05 ml (0.48 mmol) Buttersäurechlorid, 0.12 ml (0.96 mmol) Isovalerylchlorid und 0.17 ml (0.16 mmol) Isobuttersäurechlorid versetzt. Nach zweiminütiger Reaktionszeit wurde das Reaktionsgemisch mit 10 ml Wasser versetzt und dreimal mit Diethylether extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen wurden über MgSO_4 getrocknet und vom Lösungsmittel befreit. *N*-Phenethylisobutyramid (**90c**): – EIMS (m/z): 43 (33), 71 (40), 72 (23), 91 (23), 100 (11), 104 (100), 105 (25), 191 (61). *N*-Phenethylbutyramid (**90d**): – EIMS (m/z): 43 (23), 71 (30), 91 (18), 100 (16), 104 (100), 105 (18), 191 (51). *N*-Phenethylisovaleramid (**90f**): – EIMS (m/z): 57 (31), 85 (42), 91 (17), 104 (100), 105 (23), 114 (17), 205 (53).

7 ABKÜRZUNGEN

[α]	Drehwert
Bu	Butyl
c	Konzentration [g / 100 ml]
COSY	Correlated Spectroscopy
δ	Chemische Verschiebung
d	Dublett
DAT	Hydrodex-6-TBDMS-2,3-di- <i>O</i> -acetyl- β -cyclodextrin
DC	Dünnschichtchromatographie
DDC	Diethylazodicarboxylat
Diazald	<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -nitroso- <i>p</i> -toluolsulfonamid
DMDS	Dimethyldisulfid
DMP	2,6-Di- <i>O</i> -Methyl-3- <i>O</i> -Pentyl- β -cyclodextrin
DMSO	Dimethylsulfoxid
dr	Diastereomerenüberschuss
ee	Enantiomerenüberschuss
EI	Electron Impact
Et	Ethyl
GC	Gaschromatographie
Grubbs-Kat.	Bis-(tricyclohexylphosphin)-benzylidintruthenium-(IV)-dichlorid
HOBT	1-Hydroxybenzotiazol
HMBC	Hetero Multiple Bond Correlation
HRMS	High resolution mass spectroscopy
HSQC	Heteronuclear Single Quantum Coherence
i.D.	Innendurchmesser
IR	Infrarotspektroskopie
<i>J</i>	Kopplungskonstante
Jacobsen-Kat.	(1 <i>R</i> ,2 <i>R</i>)-(-)-1,2-Cyclohexandiamino- <i>N,N'</i> -bis-(3,5-di- <i>tert.</i> -butyl-salicyliden)cobald(II)
KHMDS	Kaliumhexamethyldisilazid
LiHMDS	Lithiumhexamethyldisilazid
LDA	Lithiumdiisopropylamin

NaHMDS	Natriumhexamethyldisilazid
NMR	Nuclear Magnetic Resonance
m	Multiplett
M	Molekölion
<i>m</i> CPBA	<i>m</i> -Chlorperbenzoesäure
Ms	Mesyl
MS	Massenspektroskopie
MSTFA	(<i>N</i> -Methyl- <i>N</i> -trimethylsilyltrifluoracetamid)
<i>m/z</i>	Quotient aus Masse und Ladung
NOESY	Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy
PDC	Pyridiniumdichromat
PD/C	Palladium auf Aktivkohle
ppm	parts per million
PyBOP	(Benzotriazol-1-yloxy)-tripyrrolidinophosphoniumhexafluorophosphat
q	Quartett
quin	Quintett
R	Alkylrest
PGME	Aminophenylelessigsäuremethylester
Co(II)-Salen	1,2-cyclohexandiamino- <i>N,N'</i> -bis-(3,5-di- <i>tert.</i> -utylsalicyliden)cobald(II)
<i>r_t</i>	Retentionszeit
Ru-BINAP-Kat.	2,2'-Bis-(diphenylphosphino)-1,1'-(binaphthalin)-chloro-(<i>p</i> -cumen)-rutheniumchlorid
s	Singulett
t	Triplett
<i>t</i>	tertiär
<i>t</i> BHP	<i>tert.</i> -Butylhydroperoxid
THF	Tetrahydrofuran
TMS	Tetramethylsilan
TMSH	Trimethylsulfoniumhydroxid
sept	Septett

8 LITERATUR

- 1 B.V. Burger, W.M. Mackenroth, D. Smith, H.S.C. Spies, P.R. Atkinson, *Z. Naturforschung*, **1985**, 40c, 847-850.
- 2 G. Kunesch, P. Zagatti, J.Y. Lallemand, A. Debal, J.P. Vigneron, *Tetrahedron Lett.* **1981**, 22, 5271-5274.
- 3 Y. Kuwahara, *Appl. Ent. Zool.* **1980**, 15, 478-485.
- 4 H.-J. Bestmann, F. Kern, D. Schäfer, M.C. Witschel, *Angew. Chemie* **1992**, 104, 757-758.
- 5 F. Kern, R.W. Klein, E.Janssen, H.-J. Bestmann, A.B. Attygalle, D. Schäfer, U. Maschwitz, *J. Chem. Ecol.* **1997**, 23, 779-792.
- 6 J.R. Rocca, J.H. Tumlinson, B.M. Glancey, C.S. Lofgren, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 1889-1892.
- 7 J. Ishay, R. Ikan, E.D. Bergmann, *J. Insect. Physiol.* **1965**, 11, 1307-1309.
- 8 R. Ikan, R. Gottlieb, E.D. Bergmann, J. Ishay, *J. Insect. Physiol.* **1969**, 15, 1709-1712.
- 9 W.S. Leal, S. Kuwahara, M. Ono, S. Kubota, *Bioorganic and Medicinal Chem.*, **1996**, 4, 315-321.
- 10 D. Vanderwel, H.D. Pierce Jr, A.C. Oehlschlager, J.H. Borden, A.M. Pierce, *Insect. Biochem.* **1992**, 20, 567-572.
- 11 A.C. Oehlschlager, G.G.S. King, H.D. Pierce Jr, A.M. Pierce, K.N. Slessor, J.G. Millar, J.H. Borden, *J. Chem. Ecol.* **1986**, 13, 1543-1552.
- 12 W.S. Leal, S. Kuwahara, X. Shi, H. Higuchi, C.E.B. Marino, M. Ono, J. Meinwald, *J. Chem. Ecol.*, **1998**, 24, 1817-1829.
- 13 M.A. Battisite, L. Strekowski, D.P. Vanderbuilt, M. Visnick, R.W. King, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 2611-2614.

- 14 K. Gustafson, W. Fenical, *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 7519-7524.
- 15 C. Pathirana, R. Dwight, P.R. Jensen, W. Fenical, A. Delgado, L.S. Brinen, J. Clardy, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 7001-7004.
- 16 S. Sakuda, Y. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1991**, *32*, 1817-1820.
- 17 D.M.Tapiolas, M.Roman, W.Fenical, T.J.Stout, J.Clardy, *J. Am. Chem. Soc.* **1991**, *113*, 4682-4683.
- 18 J.H. Cardllina II, R.E. Moore, E.V. Arnold, J. Clardy, *J. Org. Chem.* **1979**, *44*, 4039-4042.
- 19 D.R. Williams, W.S. Kissel, *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 11198-11199.
- 20 M. Iwashima, K. Watanabe, K. Iguchi, *Tetrahedron Lett.* **1997**, *38*, 8319-8322.
- 21 D. Barton, K. Nakanishi, O. Meth-Cohn, *Comprehensive Natural Products Chemistry*, Vol 8, Elsevier, **1999**, 392-400.
- 22 Grzimeks Tierleben, Insekten, Bd2, dtv, **1979**, 306 ff.
- 23 Urania Tierreich, Insekten, Urania-Verlag Leipzig, Jena, Berlin, 1.Aufl. **1994**, 608 ff.
- 24 <http://www.nysaes.cornell.edu/fst/faculty/acree/pheronet>.
- 25 S. Schulz, Habilitation, Hamburg, 1995.
- 26 R. Nishida, *Annu. Rev. Entomol.* **2002**, *47*, 57-92.
- 27 R. Nishida, S. Schulz, C.H. Kim, H. Kukami, Y. Kuwahara, K. Honda, N. Hayashi, *J. Chem. Ecol.* **1996**, *22*, 949-972.
- 28 S.Schulz, R.Nishida, *Bioorganic & Medicinal Chemistry* **1996**, *4*, 341-349.
- 29 R. Nishida, C.-S. Kim, H. Fukami, R. Irie, *Agric. Biol. Chem.* **1991**, *55*, 1787-1792.

- 30 N.K. Kochetkov, A.M. Likhoshesterov, V.N. Kulakov, *Tetrahedron* **1969**, 25, 2313-2323.
- 31 M. Nambu, J.D. White, *Chem. Commun.* 1996, 14, 1619-1620.
- 32 D. Seebach, R. Naef, G. Calderari, *Tetrahedron* **1984**, 40, 1313-1324.
- 33 W. Ladner, *Chem. Ber.* **1983**, 116, 3413-3426.
- 34 H. Niwa, T. Ogawa, K. Yamada, *Tetrahedron Lett.* **1989**, 30, 4985-4986.
- 35 T. Sato, R. Kato, K. Gokyu, T. Fujisawa, *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 3955-3958.
- 36 Y. Nishimura, S. Kondo, T. Takeuchi, H. Umezawa, *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1987**, 60, 4107-4113.
- 37 T.H. Kinstle, B.Y. Mandanas, *Chem. Commun.* **1968**, 1699-1700.
- 38 K.B. Sharpless, W. Amberg, Y.L. Bennani, G.A. Crispino, J. Hartung, K. Jeong, H. Kwong, K. Morikawa, Z. Wang, D. Xu, X. Zhang, *J. Org. Chem.* **1992**, 57, 2768-2771.
- 39 L.H. Zalkov, J.A. Glinski, L.T. Gelbaum, T.J. Fleischmann, S.L. McGowan, M.M. Maureen, *J. Med. Chem.* **1985**, 28, 687-694.
- 40 W. Adam, J. Baeza, J.C. Liu, *J. Am. Chem. Soc.* **1972**, 94, 2000-2006.
- 41 K. Ando, T. Oishi, M. Hiramata, H. Ohno, T. Ibuka, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 4745-4749.
- 42 W.C. Still, C. Gennari, *Tetrahedron Lett.* **1983**, 24, 4405-4408.
- 43 T. Hartmann, L. Witte, Chemistry, Biology and Chemoecology of the Pyrrolizidine Alkaloids in Alkaloids: Chemical and Biological Perspectives (Ed.: S. W. Pelletier), Vol. 9, Elsevier, Oxford **1995**, 155-233.
- 44 C. S. Kim, R. Nishida, H. Fukami, F. Abe, T. Yamauchi, *Biosci. Biotech. Biochem.* **1994**, 58, 980-981.
- 45 S. Schulz, M. Boppré, R.I. Vane-Wright, *Phil. Trans. R. Lon. B* **1993**, 342, 161-181.

- 46 J. Meinwald, C.J. Boriack, D. Schneider, M. Boppré, W.F. Wood, *Experientia* **1974**, *30*, 721-722.
- 47 S.Schulz, Dissertation, Hamburg, **1987**.
- 48 K.C. Nicolaou, *Tetrahedron* **1977**, *33*, 683-710.
- 49 I. Shiina, T. Mukaiyama, *Chem. Lett.* **1994**, 677-680.
- 50 H. Shibuya, K. Ohashi, N. Narita, K. Hori, T. Ishida, I. Kitagawa, *Chem Pharm. Bull.* **1993**, *41*, 2113-2120.
- 51 M.J.S. Dewar, E.G. Zebisch, E.F. Healy, J.J.P. Stewart, *J. Am. Chem. Soc.* **1985**, *107*, 3902-3909.
- 52 J.J.P. Stewart, *J. Comp. Chem.* **1989**, *10*, 209-220.
- 53 A. Pfenninger, *Synthesis* **1986**, 89-115.
- 54 M. Miyakado, J. Meinwald, L.E. Gilbert, *Experientia* **1989**, *45*, 1006-1008.
- 55 G.N. Ross, H.M. Fales, H.A. Lloyd, T. Jones, E.A. Sokoloski, K. Marshall-Batty, M.S. Blum, *J. Chem. Ecol.* **2001**, *27*, 1219-1228.
- 56 G. Lübke, Dissertation, Hamburg **1990**.
- 57 M. Gargouri, P. Drouet, M.-D. Legoy, *J. Biotechn.* **2002**, *92*, 259-266.
- 58 Y. Hayashi, Y. Nishikawa, H. Mori, Y.-I. Matsushita, K. Sugamoto, T. Matsui, *Biosci. Biotech. Biochem* **1998**, *62*, 1771-1773.
- 59 K.Matsumoto, Jpn. Kokai Tokkyo Koho **1988**, JKXXAF JP 63238075 A2 19881004 Showa.
- 60 J.Zhang, Z.Xiao, *Chinese Chem. Lett.* **1997**, *8*, 135-136.
- 61 H. Pak, J.K. Dickson, B. Fraser-Reid, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5357-5364.

- 62 A. Fürstner, *Angew. Chem.* **2000**, *112*, 3140-3172.
- 63 S.E. Schans, B.D. Brandes, J.F. Larrow, M. Tokunaga, K.B. Hansen, A.E. Gould, M.E. Forrow, E.N. Jacobsen, *J. Am. Chem. Soc.* **2002**, *124*, 1307-1315.
- 64 P. Scribe, J. Guezennec, J. Dagaut, C. Pepe, A. Saliot, *Anal. Chem.* **1988**, *60*, 928-931.
- 65 D.E. Frantz, R. Fässler, E.M. Carreira, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 1806-1807.
- 66 Y. Colas, B. Cazes, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.*, **1987**, 165-173.
- 67 J.-P. Vigneron, V. Bloy, *Tetrahedron Lett.* **1979**, *29*, 2683-2686.
- 68 S. Nakamura, K. Kawamura, T. Toru, *J. Org. Chem.* **2002**, *67*, 640-647.
- 69 K. Uwai, Y. Oshima, T. Sugihara, T. Ohta, *Tetrahedron*, **1999**, *55*, 9469-9480.
- 70 J.D.White, N.J.Green, F.F.Fraser, *Tetrahedron Lett.* **1993**, *34*, 3515-3518.
- 71 H.Matsuyama, T.Nakamura, N.Kamigata, *J. Org. Chem.* **1989**, *54*, 5218-5223.
- 72 H.Yamada, S.Ohsawa, T.Sugai, H.Ohta, S.Yoshikawa, *Japan. Chem. Lett.* **1989**, *10*, 1775-1776.
- 73 A.Fürstner, K.Langemann, *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, *119*, 9130-9136.
- 74 M. Nagarajan, *Synth. Commun.* **1999**, 2567-2476.
- 75 K. Mashima, K.H. Kusano, T. Ohta, R. Noyori, H. Takaya, *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, *17*, 1208-1210.
- 76 Yabuuchi, T.Kusumi, *J. Org. Chem.* **2000**, *65*, 397-404.
- 77 Q.T.Yu, B.N.Liu, J.Y.Zhang, Z.H.Huang, *Lipids*. **1988**, *23*, 804-810.
- 78 A.I.Meyers, D.R. Williams, G.W. Erickson, S. White, M. Druelinger, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 3081-3087.

- 79 J.D. Steward, K.W. Reed, J. Zhu, G. Chen, M.M. Kayser, *J. Org. Chem.* **1996**, *61*, 7652-7653.
- 80 M.A. Farooq Biabani, M. Baatke, B. Lovisetto, H. laatsch, E. Helmke, H. Weyland, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 333-340.
- 81 M.R. Grever, S.A. Schatz, B.A. Chabner, *Semin. Oncol.* **1992**, *19*, 622-638.
- 82 D.J. Robins, M.A. Sefton, *Phytochemistry* **1984**, *23*, 200-201.
- 83 R. Brown, C. Kelley, S. Wiberley, *Tetrahedron* **1965**, *30*, 277-279.
- 84 A.S. Khokholov, G.B. Lokshin, *Tetrahedron Lett.* **1963**, *27*, 1881-1885.
- 85 H. Kanzaki, S. Yanagisawa, T. Nitoda, *J. Antibiot.* **2000**, *53*, 1257-1264.
- 86 C. Shin, M. Hayakawa, K. Mikami, J. Yoshimura, *Tetrahedron Lett.* **1977**, *10*, 863-866.
- 87 K. Ohta, E. Mizuta, H. Okazaki, T. Kishi, *Chem. Pharm. Bull.* **1984**, *32*, 4350-4356.
- 88 P.M. Kotchik, *J. Med. Chem.* **1981**, *24*, 722-726.
- 89 D.A. Evans, S.P. Tanis, D.J. Hart, *J. Am. Chem. Soc.* **1981**, *103*, 5813-5821.
- 90 G.W. Kakower, H.A. van Dine, *J. Org. Chem.* **1966**, *31*, 3467-3473.
- 91 A. Kawashina, Y. Kishimura, M. Tamai, K. Hanada, *Chem. Pharm. Bull.* **1989**, *37*, 3429-3431.
- 92 R. Sekizawa, H. Iinuma, H. Naganawa, M. Hamada, T. Takeuchi, J. Yamaizumi, K. Umezawa, *J. Antibiot.* **1996**, *49*, 487-490.
- 93 Y.S. Bahn, J.-M. Park, D.H. Bai, S. Takase, J.H. Yu, *J. Antibiot.* **1998**, *51*, 902-907.
- 94 W.-S. Sun, H.-S. Lee, J.-M. Park, S.-H. Kim, J.-H. Yu, J.-H. Kim, *J. Antibiot.* **2001**, *54*, 827-830.
- 95 H. Achenbach, H. Hübner, W. Brandt, M. Reiter, *Phytochemistry* **1994**, *35*, 1527-1543.

- 96 T.-S. Wu, Y.-L. Leu, Y.-Y. Chan, *Chem. Pharm. Bull.* **1999**, 571-573.
- 97 W. A. König, *Chirality* **1998**, 499-504.
- 98 T. Haffner, A. Nordsieck, R. Tressl, *Helv. Chim. Acta* **1996**, 79, 2088-2099.
- 99 A. Fürstner, O. Guth, A. Rumbo, G. Seidel, *J. Am. Chem. Soc.*, **1999**, 121, 11108-11113.
- 100 C. Braude, *J. Chem. Soc.* **1950**, 2014-2019.
- 101 D.A. Jeyaraj, K.K. Kapoor, V.K. Yadav, H.M. Gauniyal, M. Parvez, *J. Org. Chem.* **1998**, 53, 287-294.
- 102 E.J. Corey, G. Schmidt, *Tetrahedron Lett.* **1979**, 399-402.
- 103 R.V.M. Campbell, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1975**, 897-913.
- 104 E.R. Lee, I. Lakomy, P. Bigler, R. Scheffold, *Helv. Chim. Acta* **1991**, 74, 146-162.
- 105 H. Shibuya, K. Ohashi, N. Narita, K. Hori, H. Kawanishi, T. Ishida, I. Kitagawa, *Chem. Pharm. Bull.*, **1993**, 41, 2113-2120.
- 106 T. Mukaiyama, J. Teruaki, M. Miyashita, *Chem. Lett.* **1993**, 5, 907-910.
- 107 J.H.P. Tyman, *Syn. Commun.*, **1973**, 5, 21-26.
- 108 Y. Nakayama, G.B. Kumar, Y. Kobayashi, *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 707-15.
- 109 F. Babudri, V. Fiandanese, O. Hassan, A. Punzi, F. Naso, *Tetrahedron*, **1998**, 54, 4327-4336.
- 110 Y. Colas, B. Cazes, J. Gore, *Bull. Soc. Chim. Fr.* **1987**, 165-173.
- 111 K. Fujii, O. Hara, Y. Fujita, Y. Sakagami, *Tetrahedron Lett.* **1996**, 389-392.
- 112 F. Asinger et al., *Chem. Ber.* **1964**, 97, 1555-1561.

- 113 T. Ohta, H. Takaya, M. Kitamura, K. Nagai, R. Noyori, *J. Am. Chem. Soc.*, **1987**, *109*, 1596-1597.
- 114 H.C. Brown, N. Ravindran, S.U. Kulkarni, *J. Org. Chem.* **1980**, *45*, 384-389.
- 115 J.M. Crawforth, J. Fawcett, B.J. Rawlings, *J. Chem. Perkin Trans. 1* **1998**, *10*, 1721-1726.
- 116 P. Krapcho, *Synthesis* **1982**, 805-822.

9 Anhang

9.1 Massenspektren

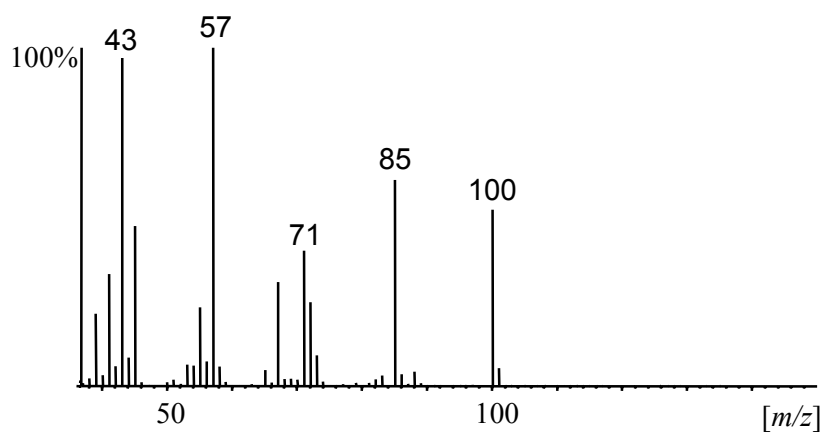


Abb. 9.1:
Viridiflorinlacton (**28a**)

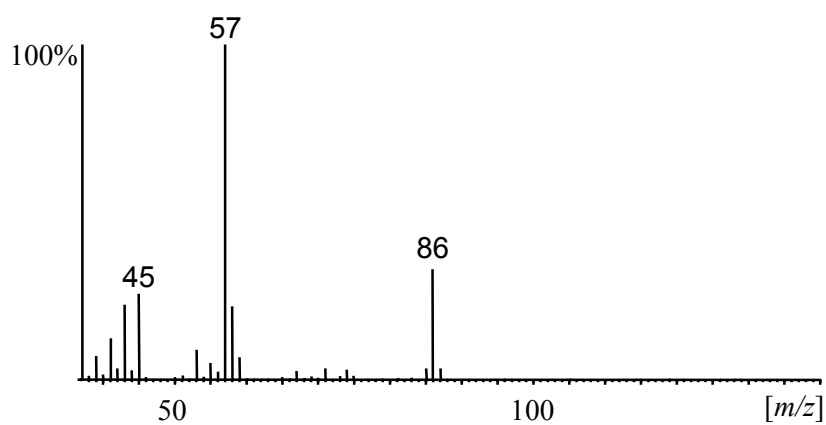


Abb. 9.2:
Norviridiflorinlacton (**28b**)

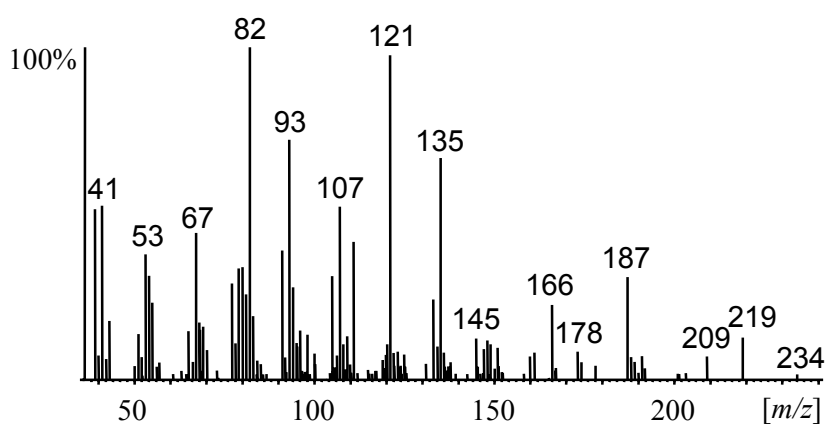


Abb. 9.3:
(2Z,6E,10E)-Niaviolid
((Z,E,E)-34)

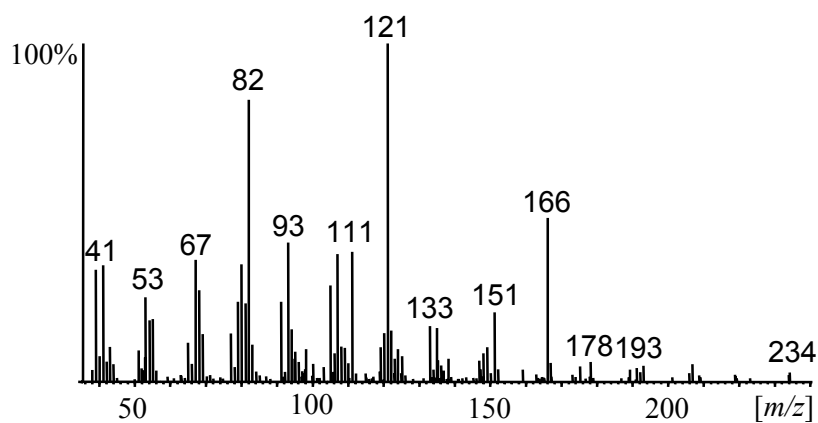


Abb. 9.4:
(2Z,6Z,10E)-Niaviolid
((Z,Z,E)-34)

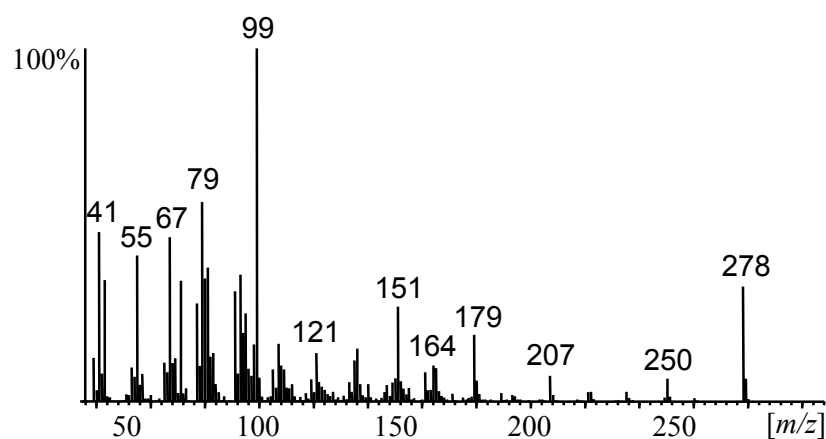


Abb. 9.5:
Coriolid (39b)

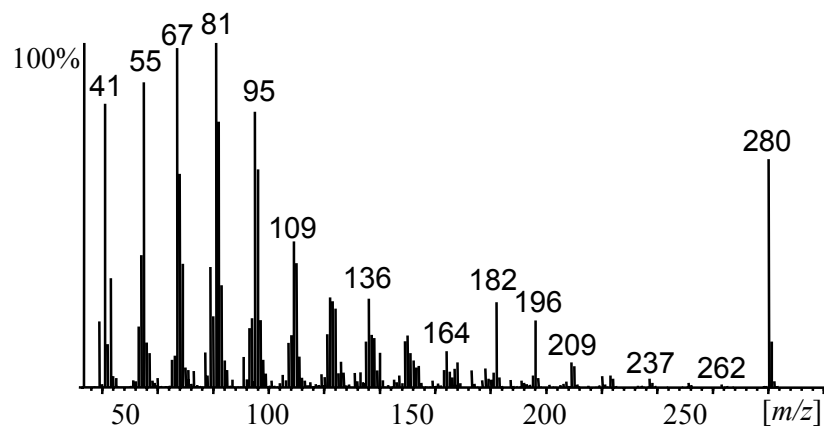


Abb. 9.6:
Octadec-9-en-13-olid
(46)

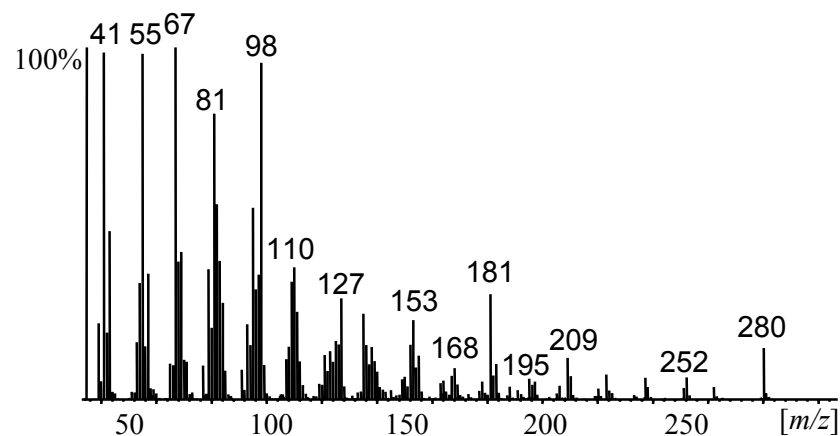


Abb. 9.7:
Octadec-9-en-11-olid
(54)

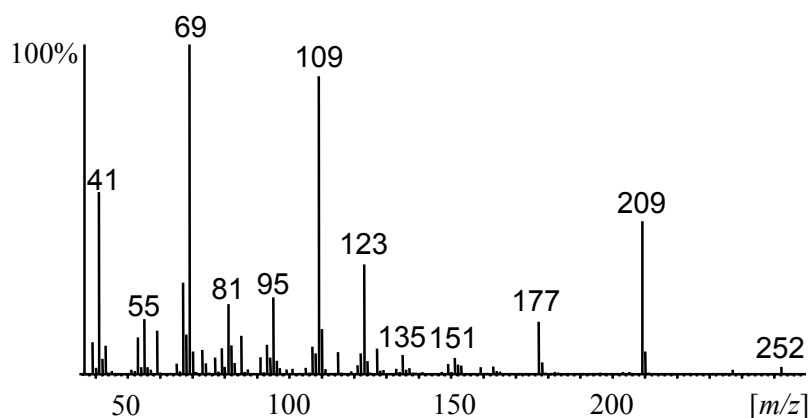


Abb. 9.8:
(*E,E*)-Methyldihydro-
farnesenoat (**67**)

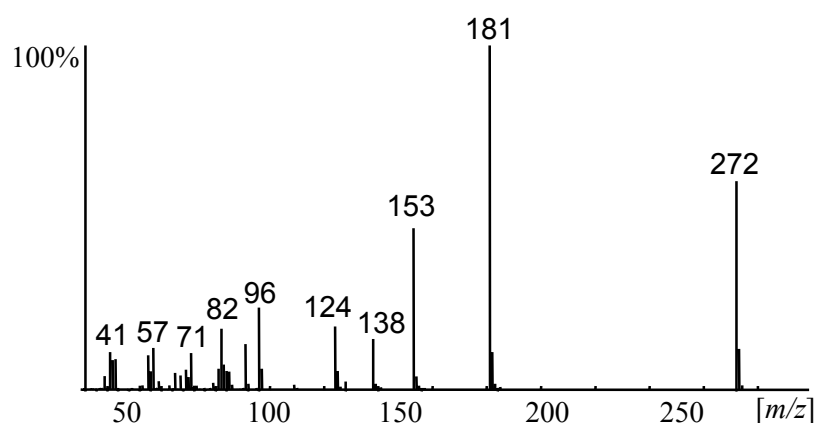


Abb. 9.9:
3-Benzyl-6-isobutyliden-1-
methylpiperazin-2,5-dion
(**79a**)

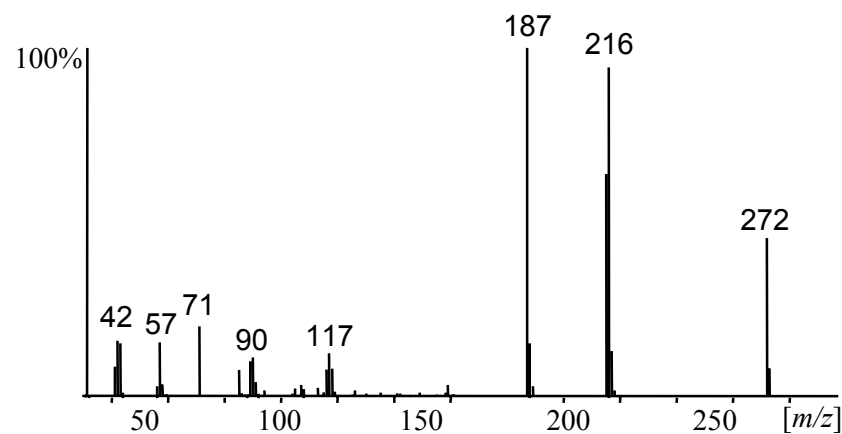


Abb. 9.10:
3-Benzyliden-6-isobutyl-1-
methylpiperazin-2,5-dion
(**79b**)

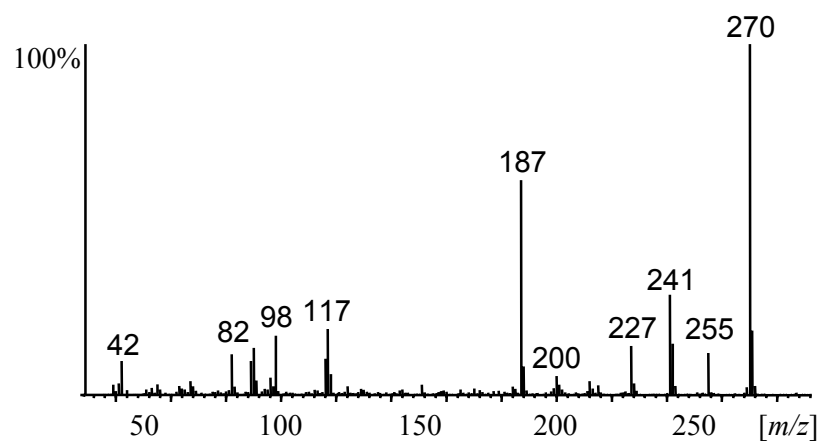


Abb. 9.11:
3-Benzyliden-6-isobutyliden-
1-methylpiperazin-2,5-dion
(**F1-75**)

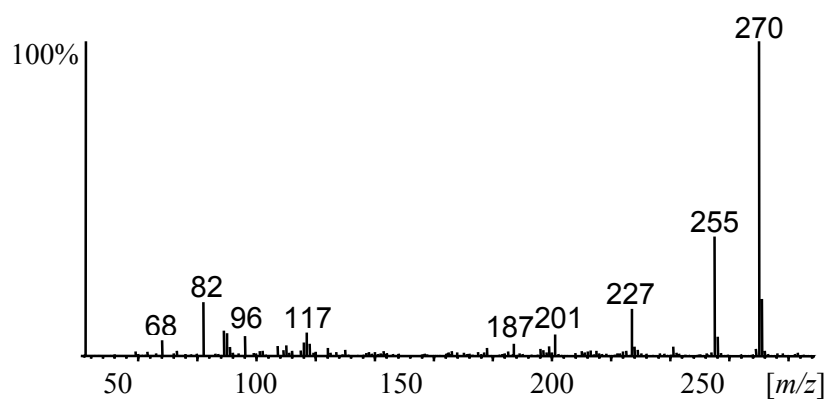


Abb. 9.12:
3-Benzyliden-6-isobutyliden-
1-methylpiperazin-2,5-dion
(F2-75)

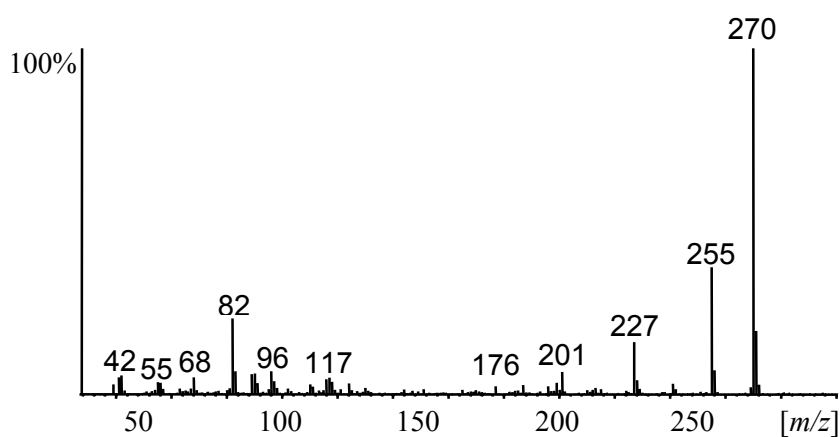


Abb. 9.13:
3-Benzyliden-6-isobutyliden-
1-methylpiperazin-2,5-dion
(F3-75)

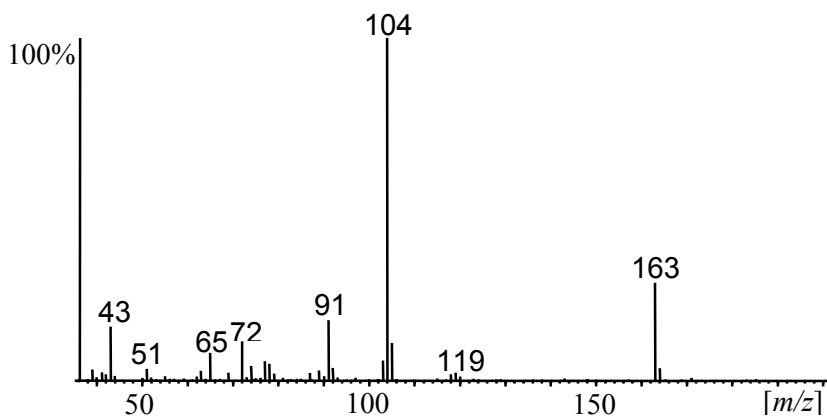


Abb. 9.14:
N-Phenethylacetamid (90a)

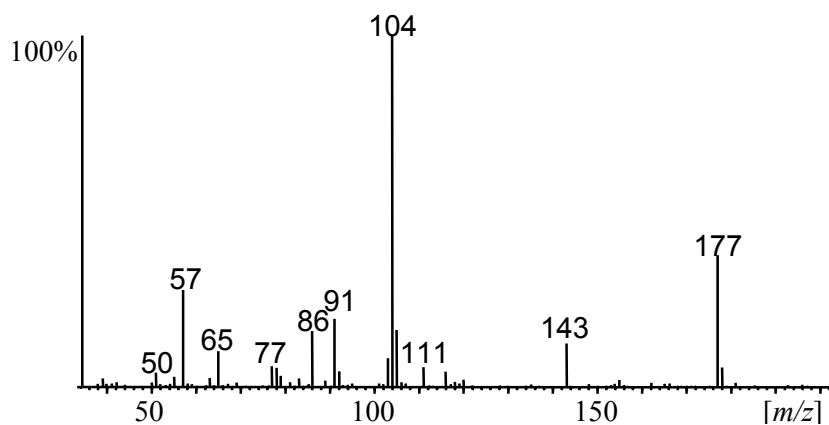


Abb. 9.15:
N-Phenethylpropyramid (90b)

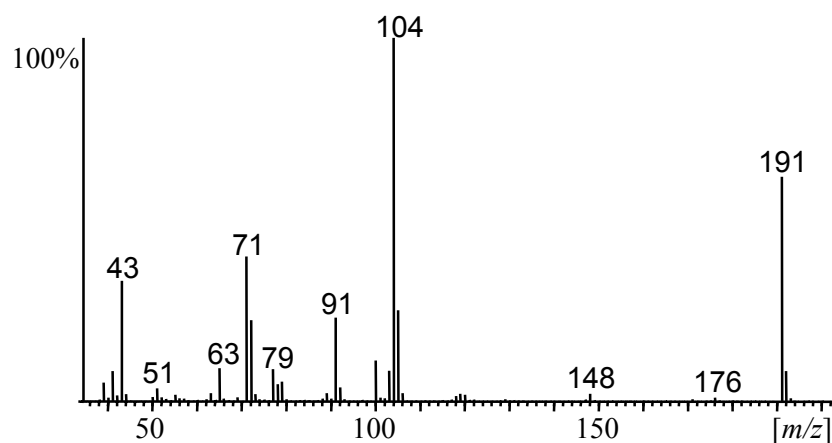


Abb. 9.16:
N-Phenethylisobutyramid
(90c)

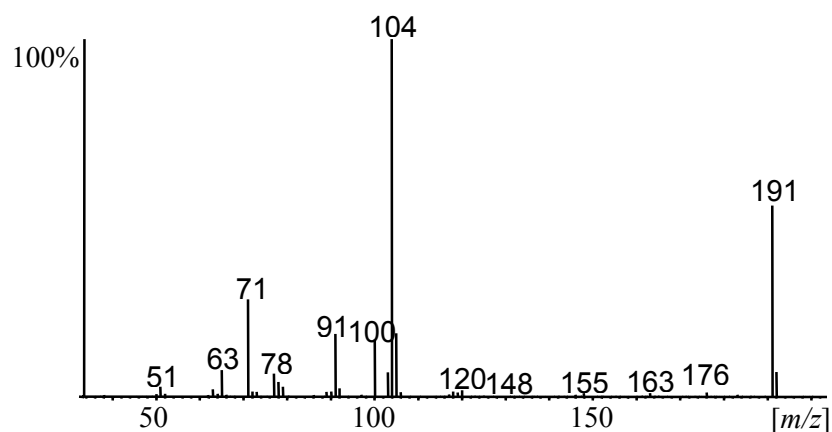


Abb. 9.17:
N-Phenethylbutyramid (90d)

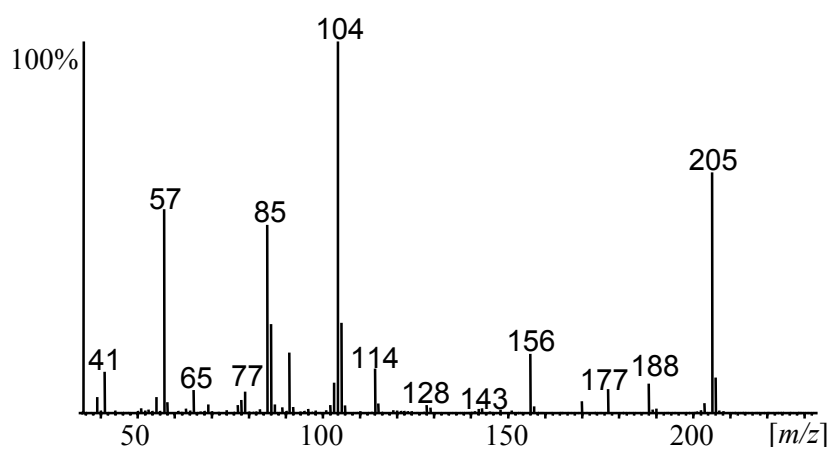


Abb. 9.18:
N-Phenethyl-2-methyl-
butyramid (90e)

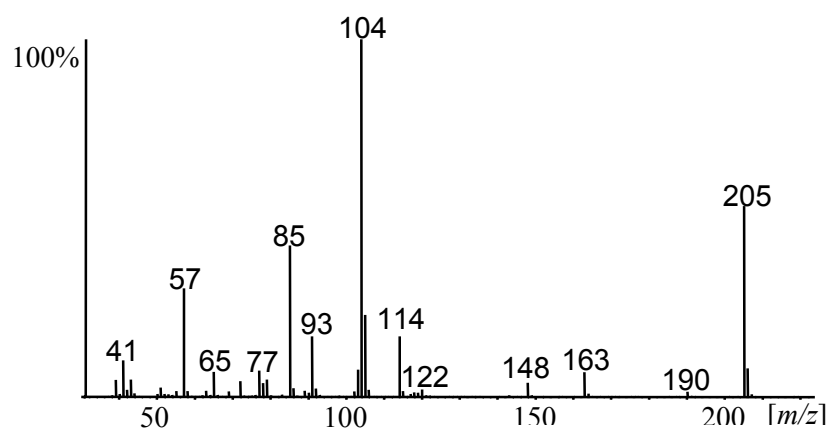


Abb. 2.19:
N-Phenethylisovaleramid
(90f)

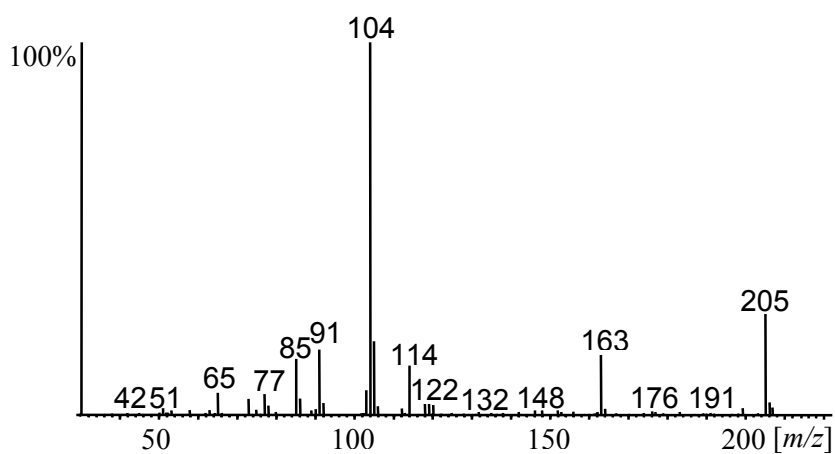


Abb. 9.20:
N-Phenethylvaleramid (**90g**)

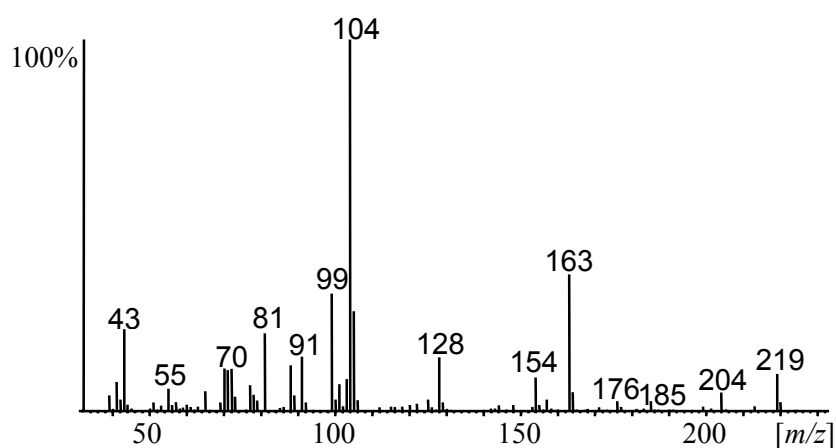


Abb. 9.21:
N-Phenethyl-4-methylvaleramid (**90h**)

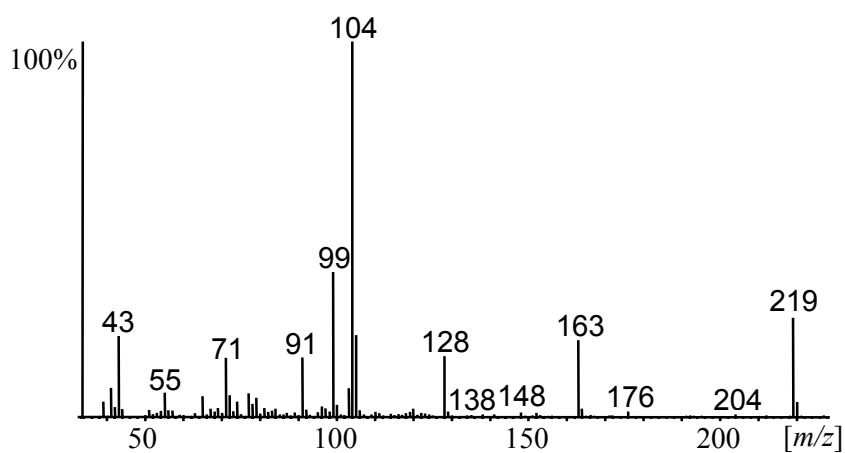


Abb. 9.22:
N-Phenethylcapronamid (**90i**)

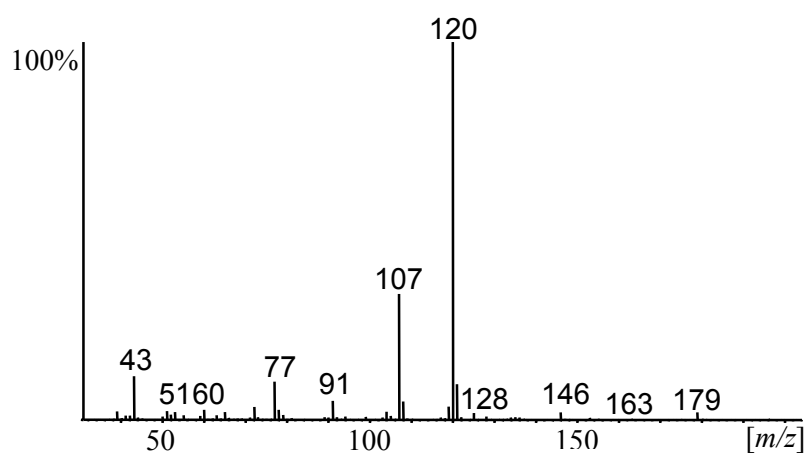


Abb. 9.23:
N-Acetyltyramin (**91a**)

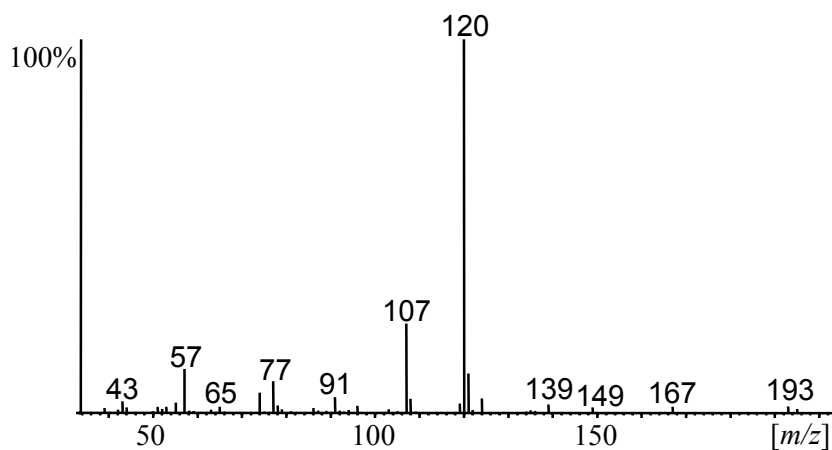


Abb. 9.24:
N-Propanoyltyramin (91b)

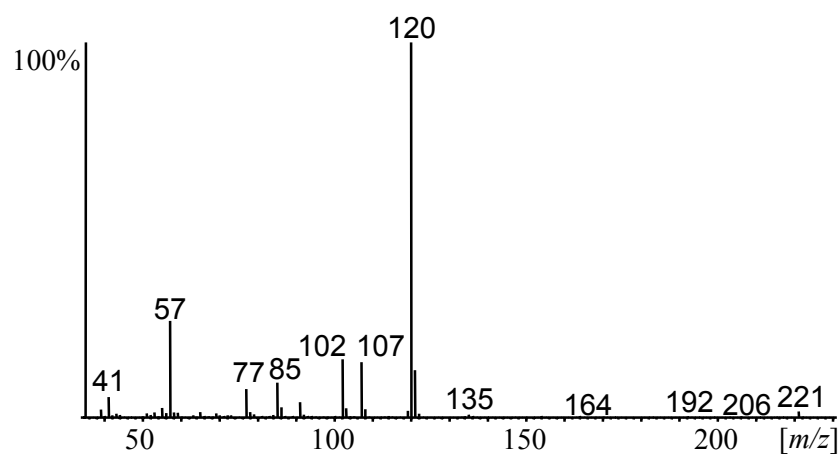


Abb. 9.25:
N-2-Methylbutanoyltyramin (91c)

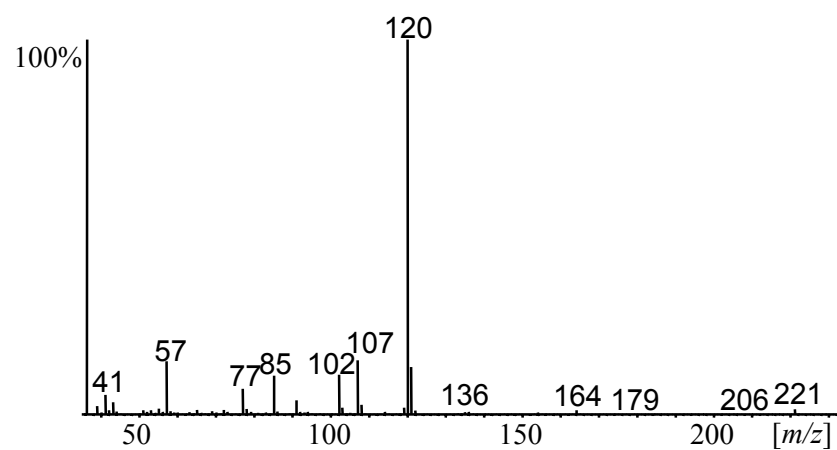


Abb. 9.26:
N-3-Methylbutanoyltyramin (91d)

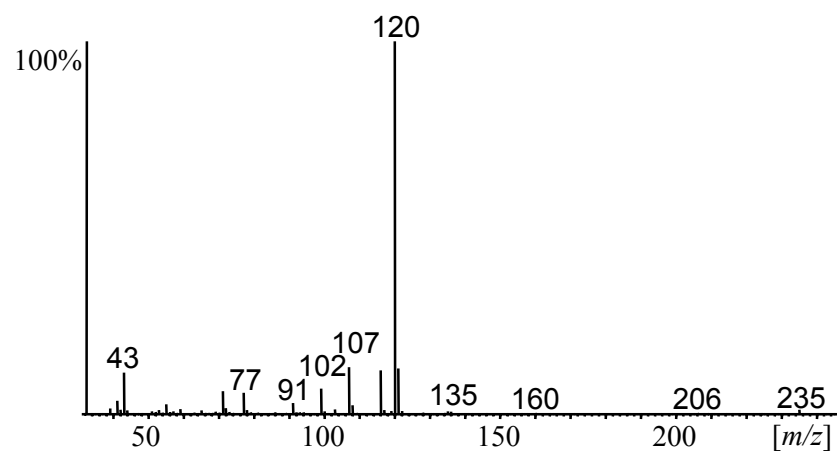


Abb. 9.27:
N-4-Methylpentanoyltyramin (91e)

9.2 NMR-Spektren

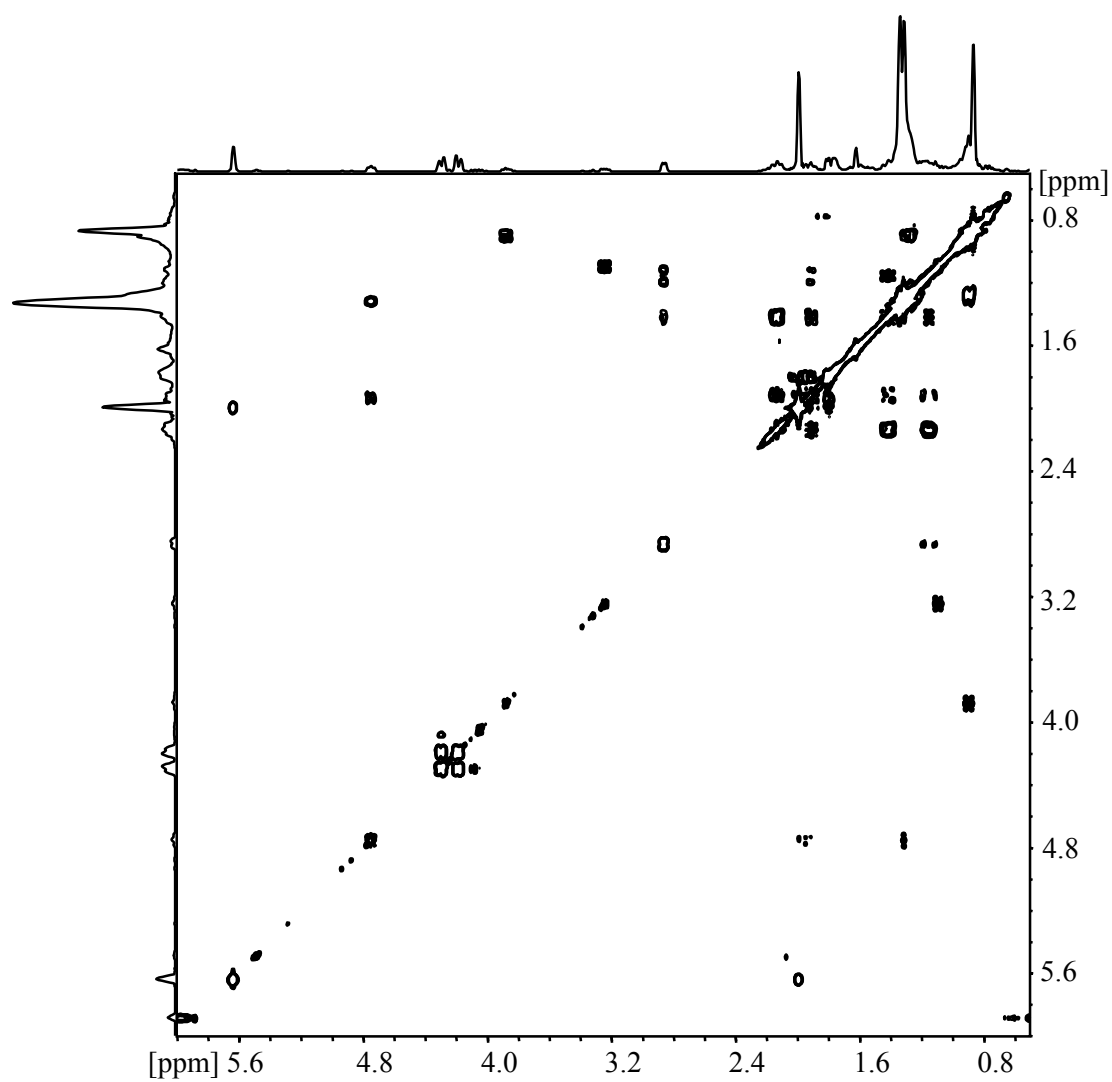


Abb. 9.28: ^1H , ^1H -COSY (CDCl_3 , 400MHz), Epoxyniaviolid (33)

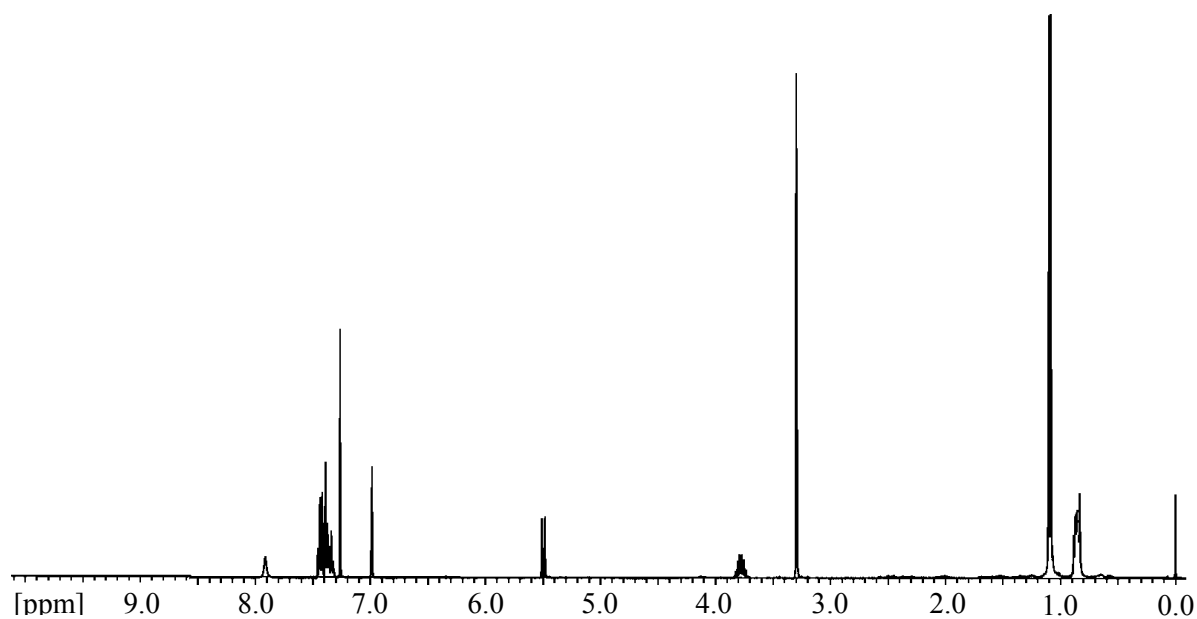


Abb. 9.29: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz),
(3*E*,6*Z*)-3-Benzyliden-6-isobutyliden-1-methylpiperazin-2,5-dion (**75**)

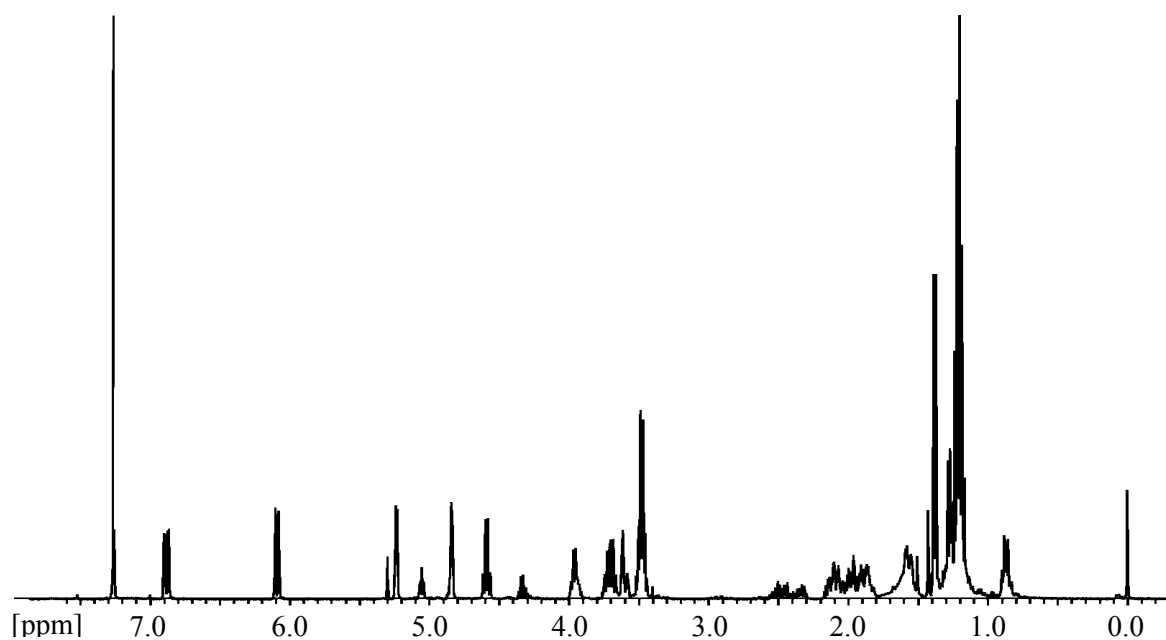


Abb. 9.30: ¹H-NMR (CDCl₃, 400MHz)
6-(6-Ethoxy-2-methyl-tetrahydropyran-3-yloxy)-6*H*-pyran-3-on (**80**)

9.3 Analytik der marinen Extrakte

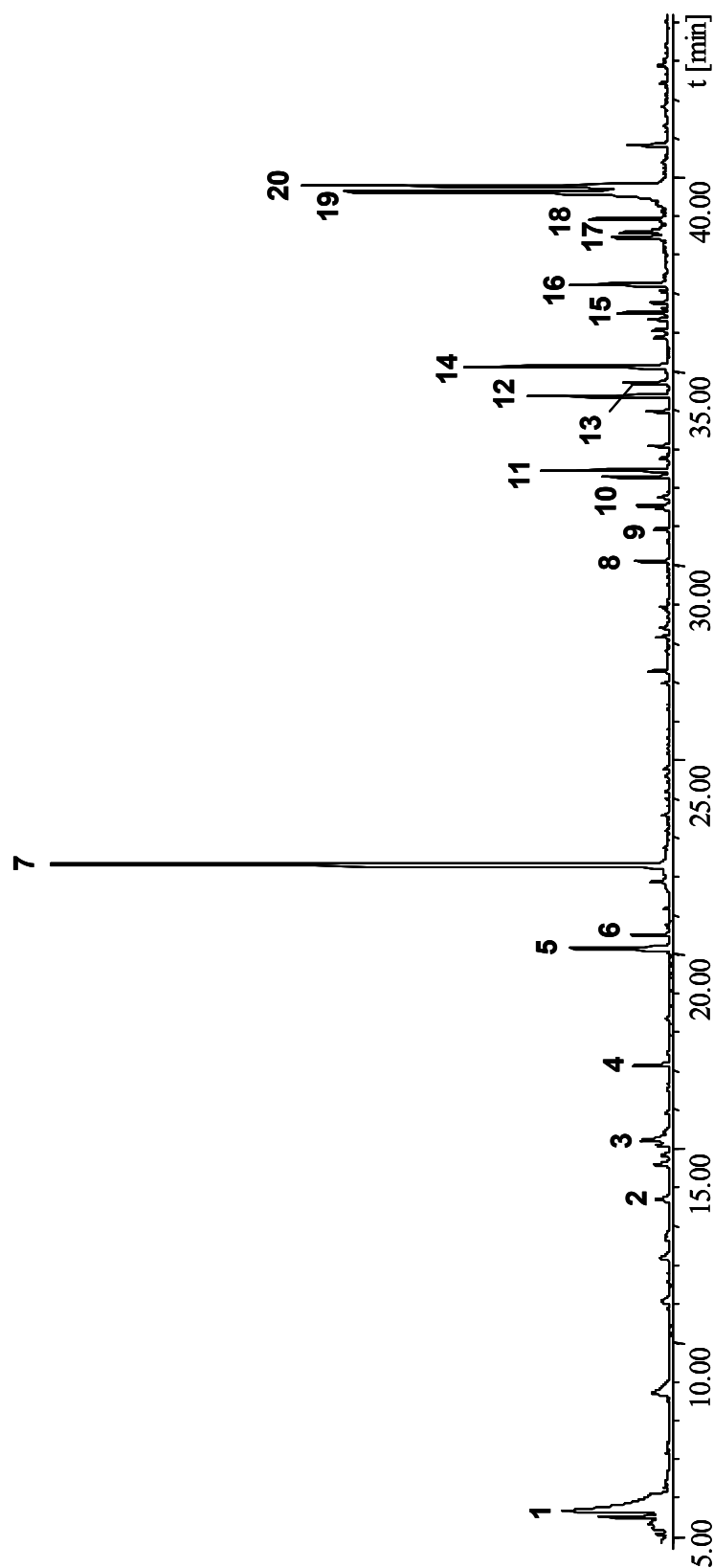


Abb. 9.31: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B6728x (Laatsch)

(1) Methyl-3-butenolat, (2) 2-Acetylpyrrol, (3) Phenylethylalkohol, (4) Phenylmethylacetat, (5) Methylheptenolat (verzweigt), (6) 2-Methoxyacetophenon, (7) B155 M186, (8) Methyl-12-methyltridecanoat, (9) Methyl-n-tetradecanoat, (10) Methyl-13-methyltetradecanoat, (11) Methyl-12-methyltetradecanoat, (12) Methyl-14-methylpentadecanoat, (13) Methylhexadecanoat, (14) Methyl-n-hexadecanoat, (15) Methyl-14-methylhexadecanoat, (16) Acetyl-β-carbolin, (17) B155, (18) Methyl-n-octadecanoat, (19) B155 M296, (20) B155 M296.

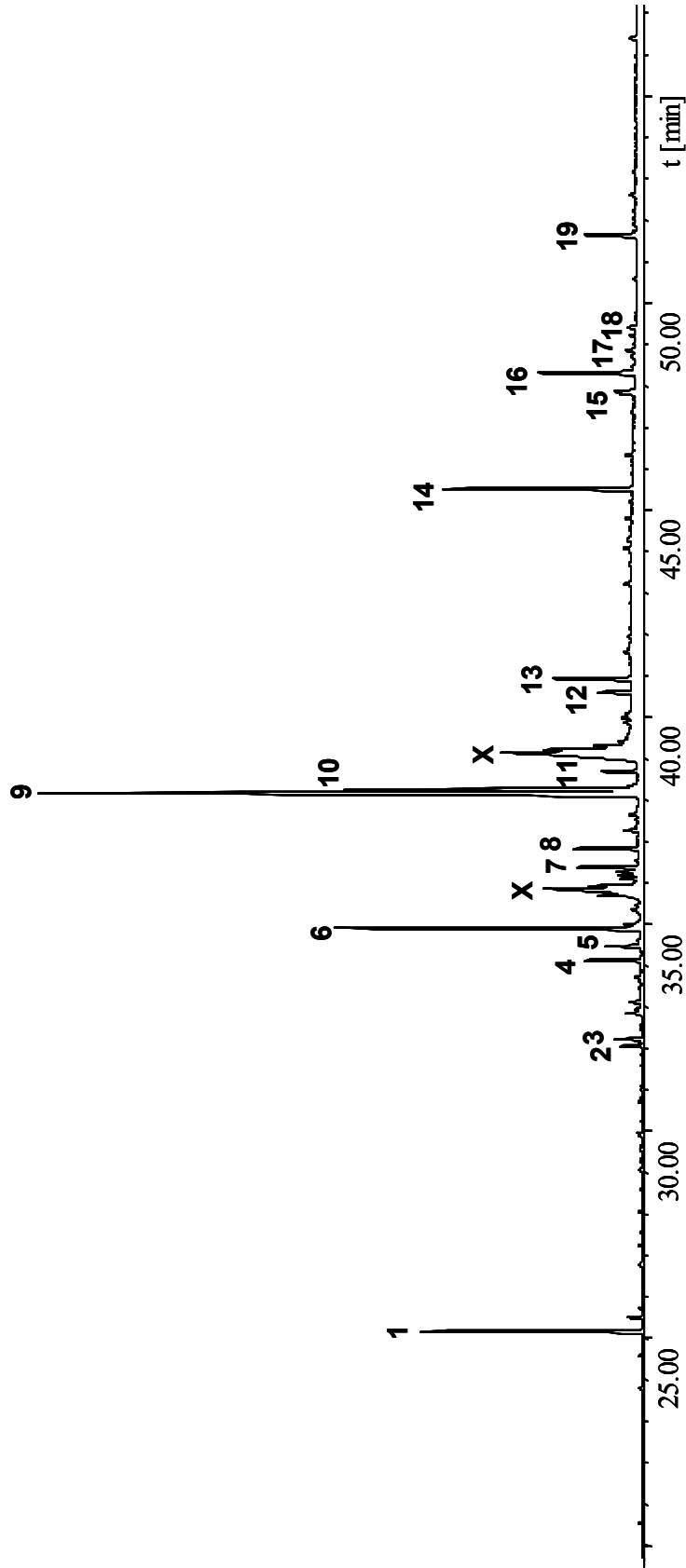


Abb. 9.32: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt GW10/1811 (Laatsch)

(1) Farnesen, (2) Methyl-13-methyltetradecanoat, (3) Methyl-12-methyltetradecanoat, (5) Methylhexadecenoat, (6) Methyl-n-hexadecanoat, (7) Methylheptadecenoat, (8) Methyl-n-heptadecanoat, (9) Methyl-octadecadienoat, (10) Methyl-octadecenoat, (11) Methyl-n-octadecanoat, (12) Dihydrodesthioglyotoxin, (13) Desthioglyotoxin, (14) Phthalat, (15) Hexahydrosqualen, (16) Tetrahydrosqualen, (17) Dihydrosqualen, (18) Squalen, (19) Steroid.

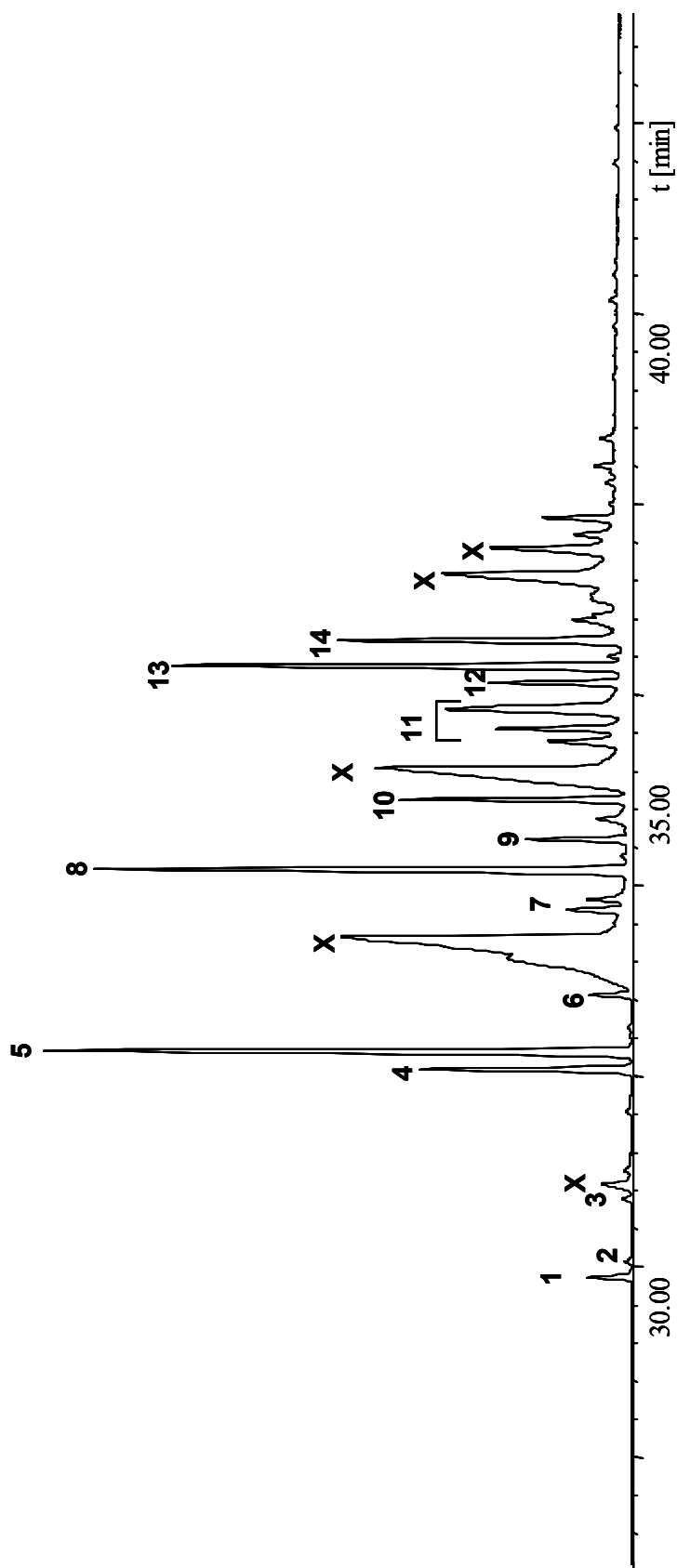


Abb. 9.33: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt GW52998b (Laatsch)

- (1) Methyl-12-methyltridecanoat, (2) Methyl-11-methyltridecanoat, (3) Methyl-n-tetradecanoat, (4) Methyl-13-methyltetradecanoat, (5) Methyl-12-methyltetradecanoat, (6) Methyl-n-pentadecanoat, (7) Methylhexadecanoat, (8) Methyl-14-methylpentadecanoat, (9) Methylhexadecanoat, (10) Methyl-n-hexadecanoat, (11) Methylheptadecanoat, (12) Methyl-15-methylhexadecanoat, (13) Methyl-14-methylhexadecanoat, (14) Methylheptadecanoat, (X) unmethylierte Fettsäuren.

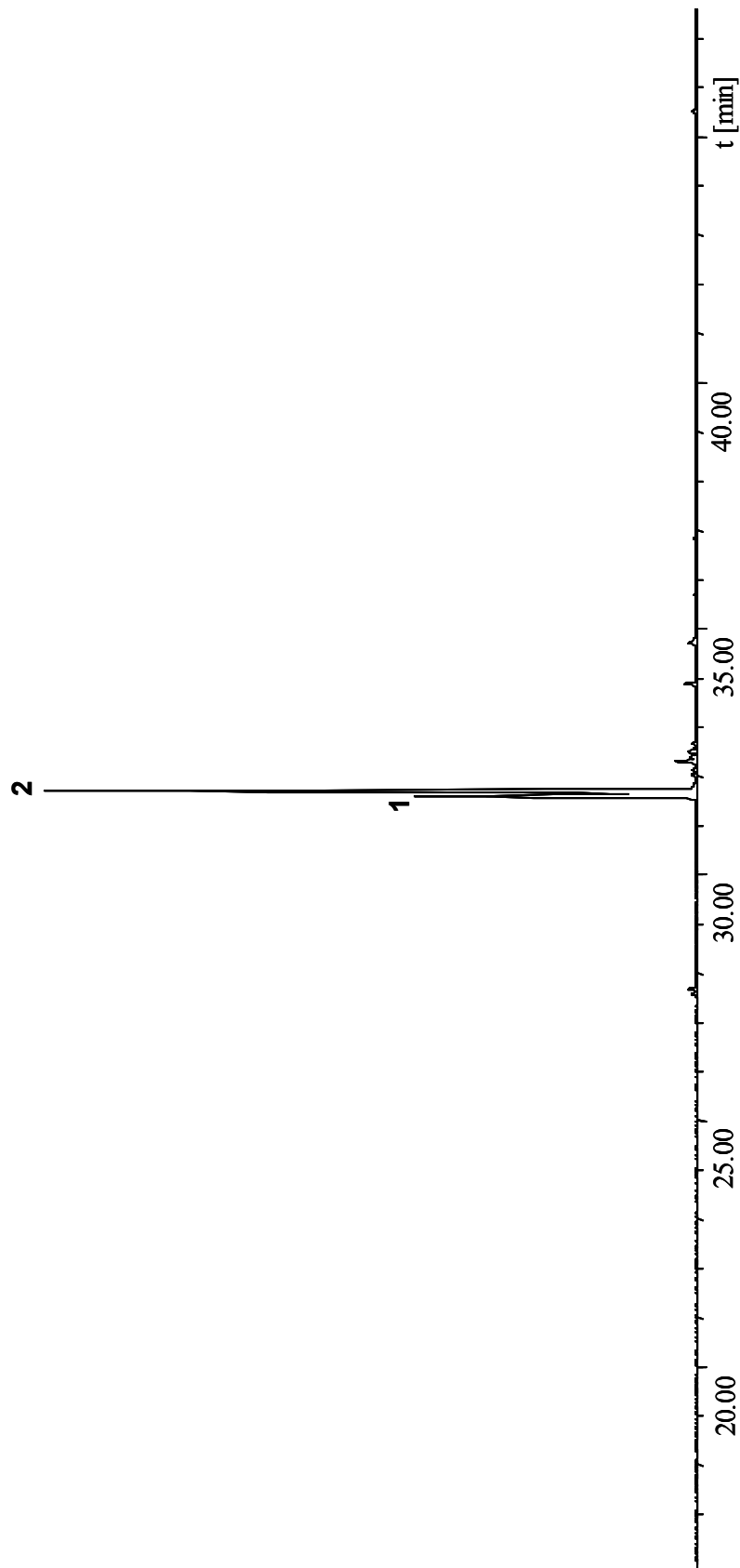


Abb. 9.34: Totalionenstromchromatogramm, Fettphasenextrakt B6728 (Laatsch)

(1) 6-(6-Ethoxy-2-methyltetrahydropyran-3-yl-oxy)-dihydropyran-3-on, (2) 6-(6-Ethoxy-2-methyltetrahydropyran-3-yl-oxy)-6H-pyran-3-on.

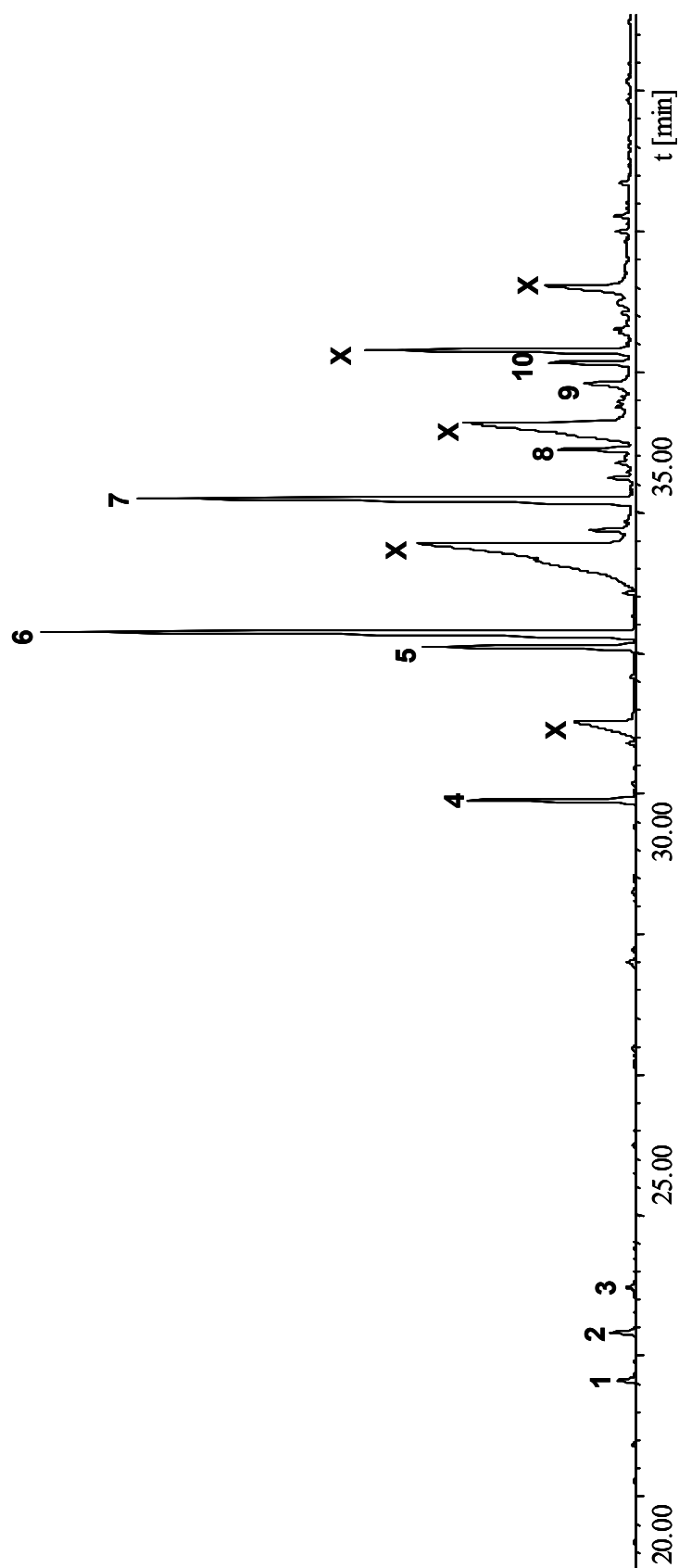


Abb. 9.35: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B7835 (Laatsch)

- (1) 2,4,4-Trimethyl-1,3-pentandiol-diisobutyrat, (2) 2-Methyl-3-hydroxy-2,4,4-trimethylpentylpropionat, (3) Zimtsäuremethylester,
 (4) Methyl-12-methyltridecanoat, (5) Methyl-13-methyltetradecanoat, (6) Methyl-12-methyltetradecanoat, (7)
 Methyl-14-methylpentadecanoat, (8) Methyl-n-hexadecanoat, (9) Methyl-15-methylhexadecanoat, (10)
 Methyl-14-methylhexadecanoat, (X) unmethylierte Fettsäuren

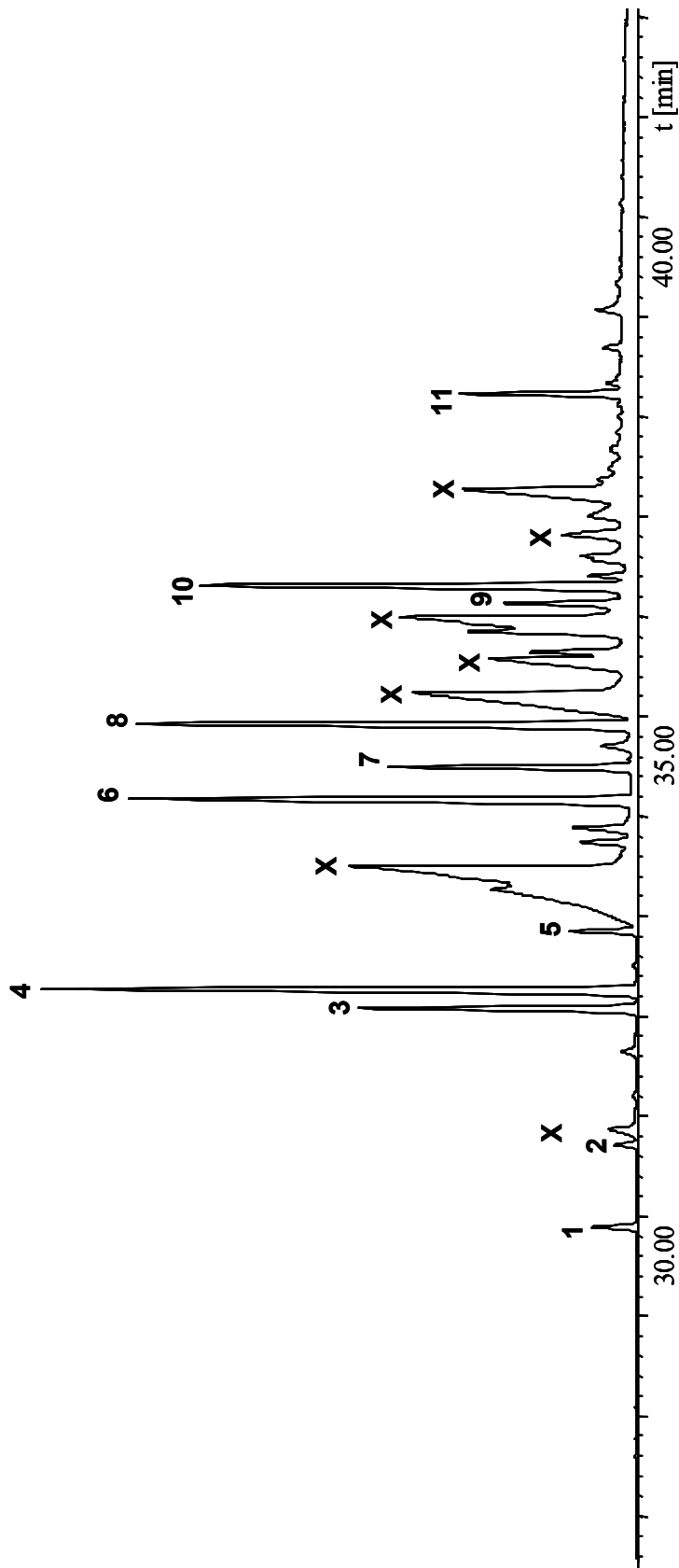


Abb. 9.36: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B8005 (Laatsch)

- (1) Methyl-12-methyltridecanoat, (2) Methyl-11-methyltridecanoat, (3) Methyl-13-methyltetradecanoat, (4) Methyl-12-methyltetradecanoat, (5) Methyl-n-pentadecanoat, (6) Methyl-14-methylpentadecanoat, (7) Methylhexadecanoat, (8) Methyl-n-hexadecanoat, (9) Methyl-15-methylhexadecanoat, (10) Methyl-14-methylhexadecanoat, (11) Methyl-octadecanoat, (X) unmethylierte Fettsäuren

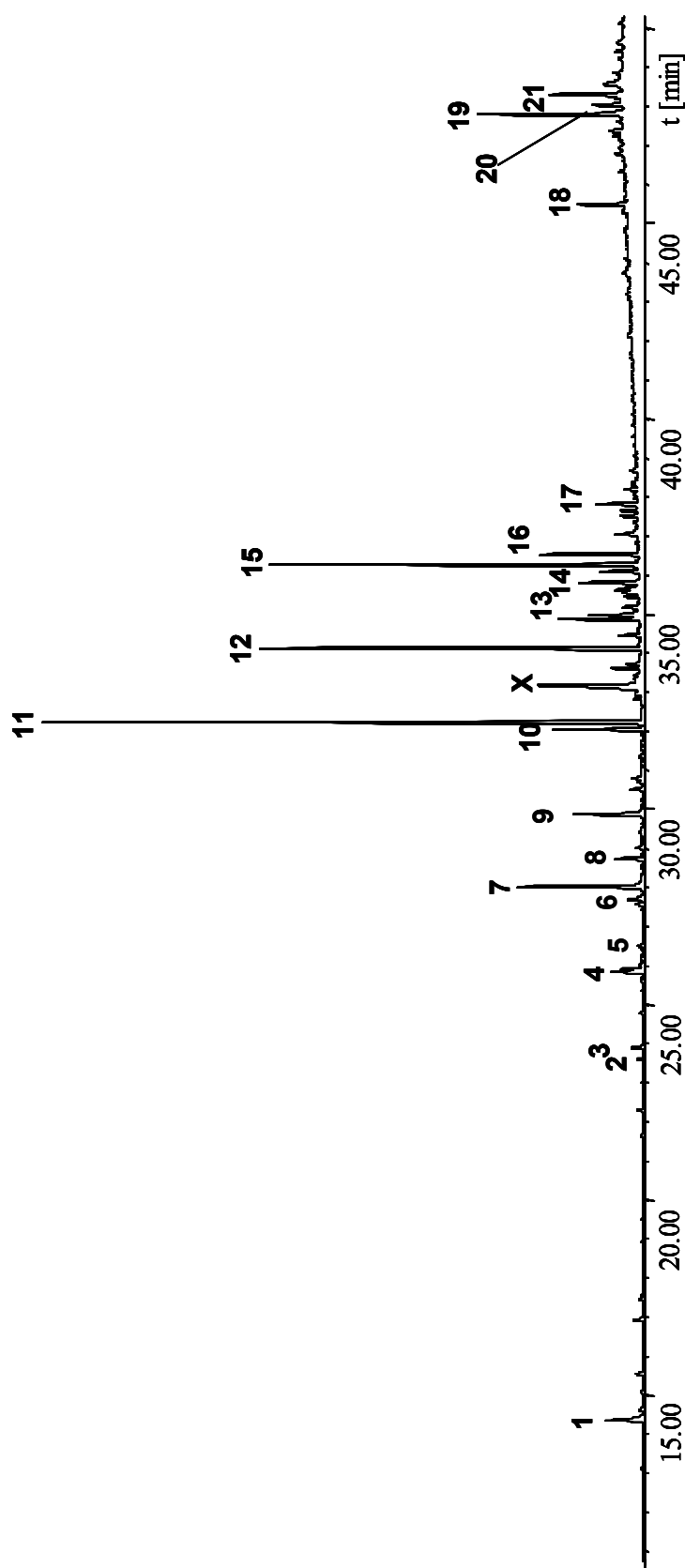


Abb. 9.37: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B6006 (Laatsch)

(1) Methylbenzoat, (2) Geosmin, (3) B112, (4) B129, (5) Dibutylbutenoat, (6) B125, (7) B125, (8) Sesquiterpenalkohol, (9) Methyl-12-methyltridecanoat, (10) Methyl-13-methyltetradecanoat, (11) Methyl-12-methyltetradecanoat, (12) Methyl-14-methylpentadecanoat, (13) Methyl-n-hexadecanoat, (14) Methylheptadecanoat, (15) Methyl-14-methylhexadecanoat, (16) Methylheptadecanoat, (17) Methyl-octadecanoat, (18) Phthalat, (19) Octahydrosqualen, (20) Hexahydrosqualen, (21) Tetrahydrosqualen, (X) unmethylierte Fettsäuren.

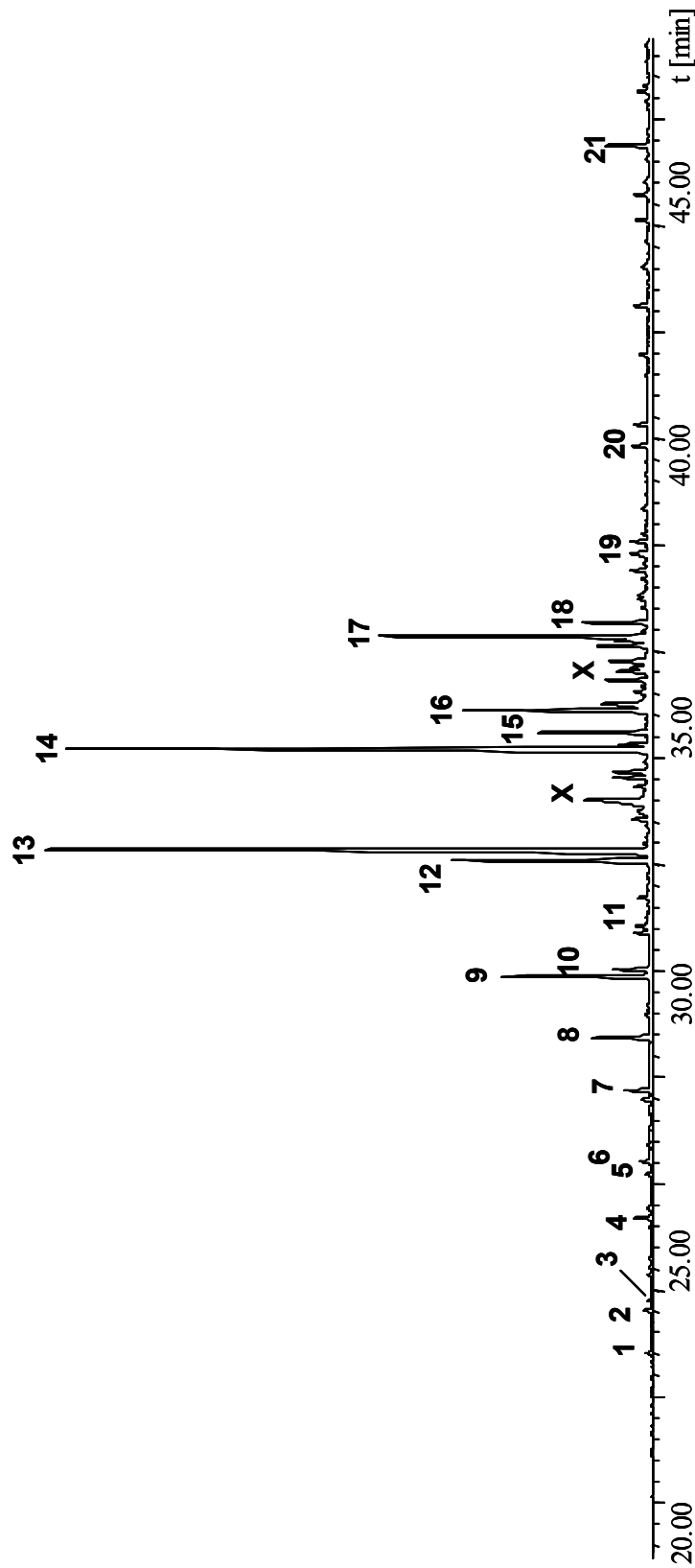


Abb. 9.38: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B7278a (Laatsch)

(1) Terpen, (2) Tetradecan, (3) Calaren, (4) Pentadecan, (5) Calamen, (6) Sesquiterpenalkohol (7) Hexadecan, (8) Sesquiterpenalkohol, (9) Methyl-12-methyltridecanoat, (10) Heptadecan, (11) Methyl-n-tetradecanoat, (12) Methyl-13-methyltetradecanoat, (13) Methyl-12-methyltetradecanoat, (14) Methyl-14-methylpentadecanoat, (15) Methylhexadecenoat, (16) Methyl-n-hexadecanoat, (17) Methyl-14-methylhexadecanoat, (18) Methylheptadecenoat, (19) Heneicosan, (20) Docosan, (21) Phthalat, (X) unmethylierte Fettsäure.

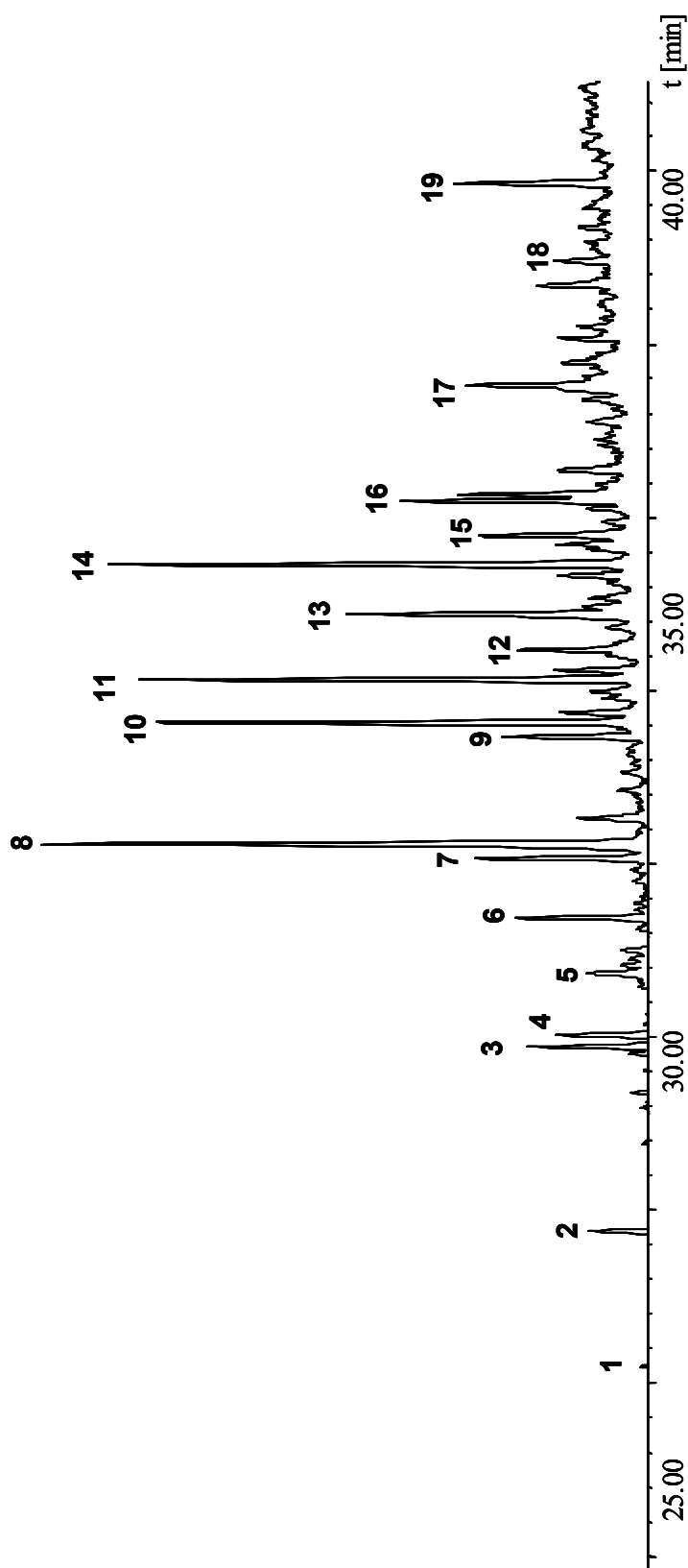


Abb. 9.39: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B6728g (Laatsch)

(1) Calmenen, (2) Hexadecan, (3) Methyl-12-methyltridecanoat, (4) Heptadecan, (5) Methyl-n-tetradecanoat, (6) Ethyltetradecanoat, (7) Methyl-13-methyltetradecanoat, (8) Methyl-12-methyltetradecanoat, (9) Ethyl-13-methyltetradecanoat, (10) Ethyl-12-methyltetradecanoat, (11) Methyl-14-methylpentadecanoat, (12) Ethyl-14-methylpentadecanoat, (13) Methyl-n-hexadecanoat (14) Ethyl-14-methylpentadecanoat, (15) Methylheptenoat, (16) Ethylhexadecanoat, (17) Ethyl-14-methylhexadecanoat, (18) Methyl-n-octadecanoat, (19) Docosan.

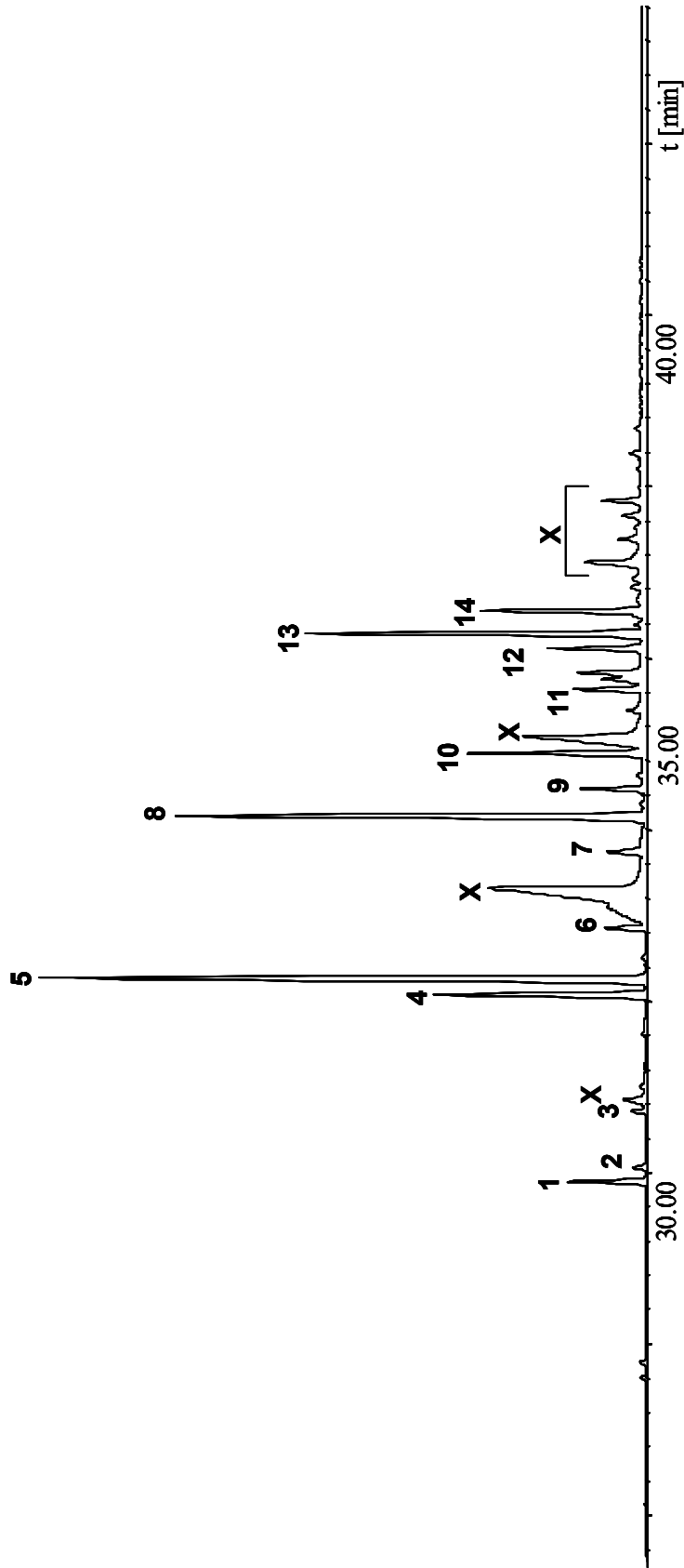


Abb. 9.40: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fetphasenextrakt GW52998a (Laatsch)

- (1) Methyl-12-methyltridecanoat, (2) Methyl-11-methyltridecanoat, (3) Methyl-n-tetradecanoat, (4) Methyl-13-methyltetradecanoat, (5) Methyl-12-methyltetradecanoat, (6) Methyl-n-pentadecanoat, (7) Methylhexadecanoat, (8) Methyl-14-methylpentadecanoat, (9) Methylhexadecenoat, (10) Methyl-n-hexadecanoat, (11) Methylheptadecenoat, (12) Methyl-15-methylhexadecanoat, (13) Methyl-14-methylhexadecanoat, (14) Methylheptadecenoat

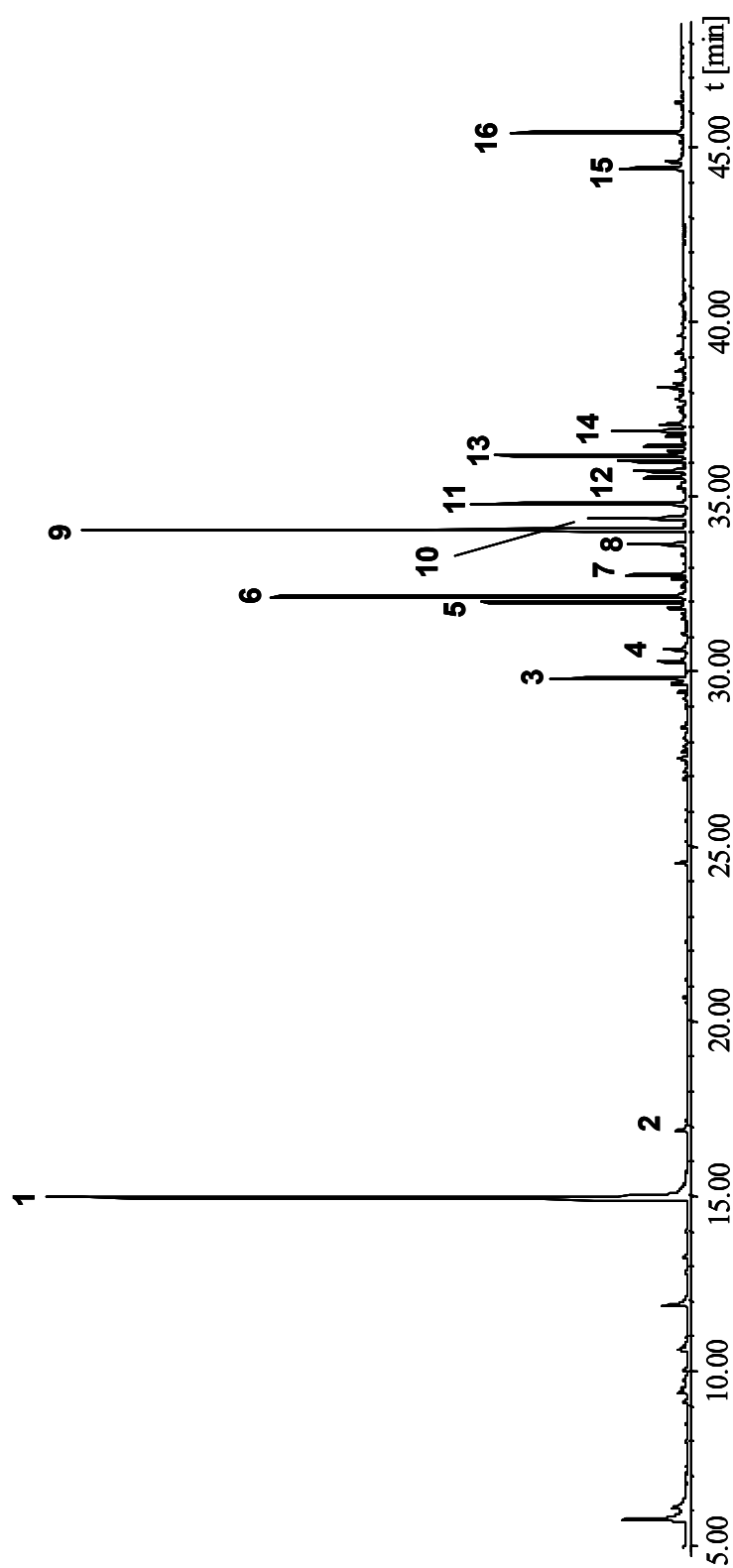


Abb. 9.41: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fetphasenextrakt B7278b (Laatsch)

- (1) Phenylethanol, (2) Phenylethylmethylester, (3) Methyl-12-methyltridecanoat, (4) Methyl-n-tetradecanoat, (5) Methyl-13-methyltetradecanoat, (6) Methyl-12-methyltetradecanoat, (7) Methyl-n-pentadecanoat, (8) Methylhexadecanoat, (9) Methyl-14-methylpentadecanoat, (10) Methylhexadecanoat, (11) Methyl-n-hexadecanoat, (12) Methylheptadecanoat, (13) Methyl-14-methylhexadecanoat, (14) B163, (15) Acetyl- β -carbolin, (16) Phthalat.

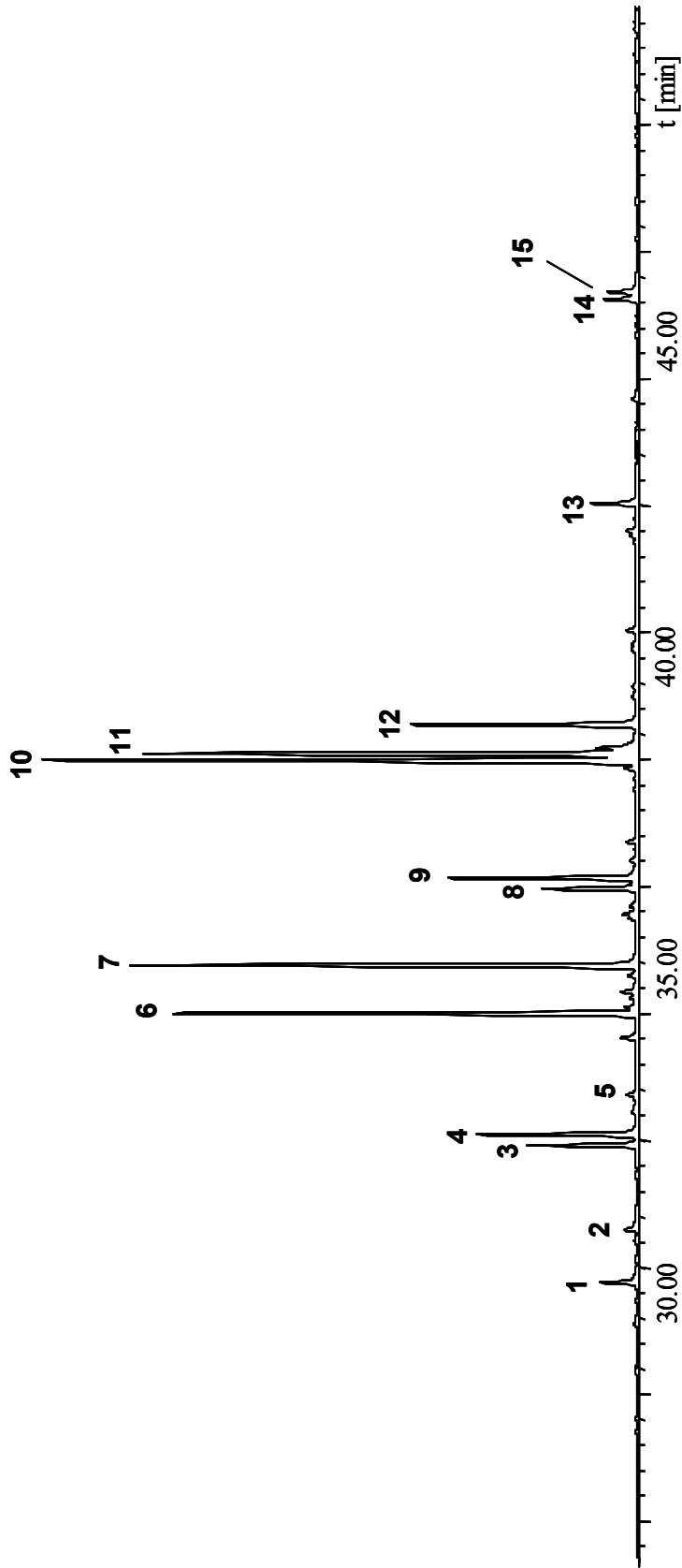


Abb. 9.42: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt 896 (Laatsch)

- (1) Methyl-12-methyltridecanoat, (2) Methyl-n-tetradecanoat, (3) Methyl-13-methyltetradecanoat, (4) Methyl-12-methyltetradecanoat, (5) Methyl-n-pentadecanoat, (6) Methyl-14-methylpentadecanoat, (7) Methyl-n-hexadecanoat, (8) Methyl-15-methylhexadecanoat, (9) Methyl-14-methylhexadecanoat, (10) Methyl-octadecadienoat, (11) Methyl-octadecenoat, (12) Methyl-16-methylheptadecanoat, (13) Methyl-nonadecanoat, (14) Methyl-docosanoat, (15) Phthalat.

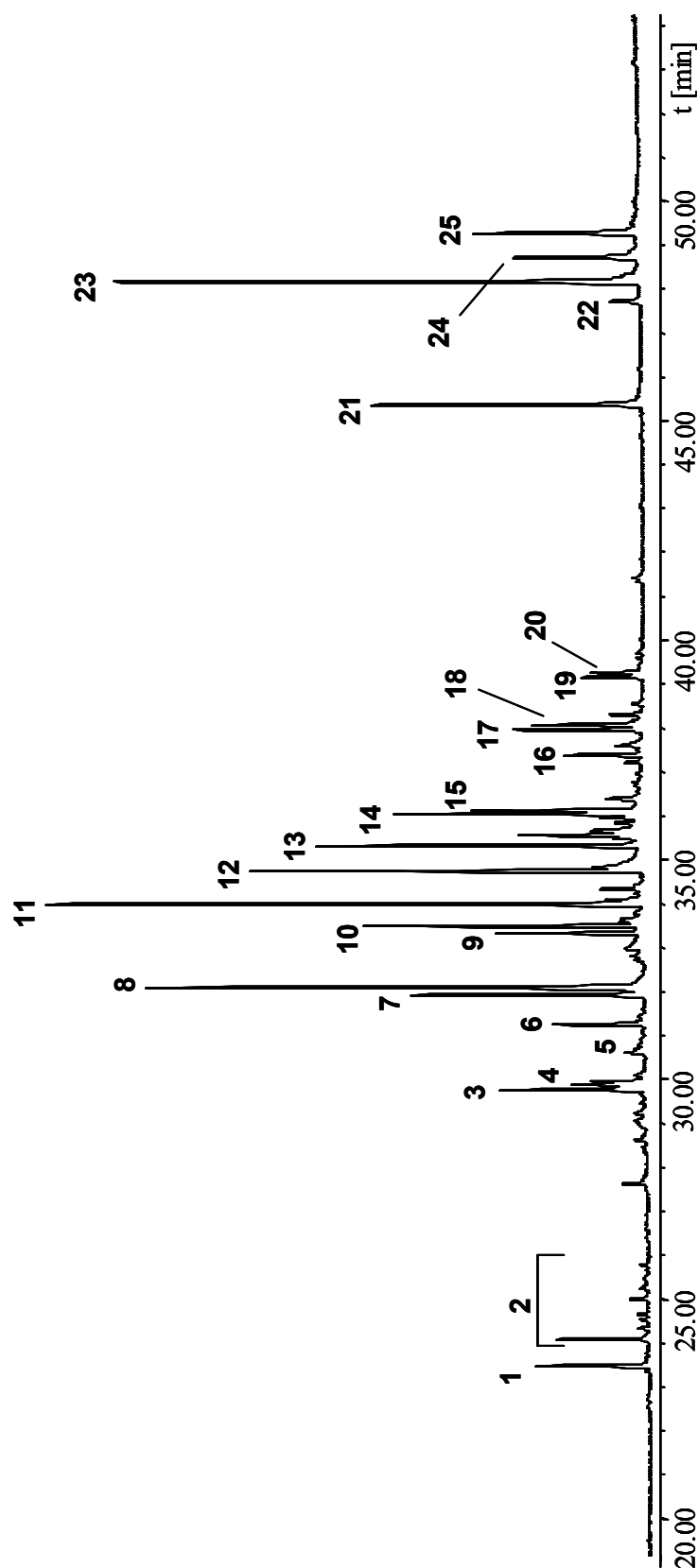


Abb. 9.43: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettsäureextrakt 896/Mask2F (Laatsch)

- (1) Geosmin, (2) Sesquiterpen, (3) Methyl-12-methyltridecanoat, (4) Heptadecan, (5) Methyl-n-tetradecanoat, (6) Ethyltridecanoat, (7) Methyl-13-methyltetradecanoat, (8) Methyl-12-methyltetradecanoat, (9) Ethyl-13-methyltetradecanoat, (10) Ethyl-12-methyltetradecanoat, (11) Methyl-14-methylpentadecanoat, (12) Methyl-n-hexadecanoat, (13) Ethyl-12-methyltetradecanoat, (14) Ethyl-n-pentadecanoat, (15) Methyl-14-methylhexadecanoat, (16) Ethyl-n-heptadecanoat, (17) Methyl-14-methylhexadecanoat, (18) Methyl-14-methylhexadecanoat, (19) Ethyl-14-methylhexadecanoat, (20) Ethyl-14-methylhexadecanoat, (21) Phthalat, (22) Hexahydrosqualen, (23) Tetrahydrosqualen, (24) Dihydrosqualen, (25) Squalen.

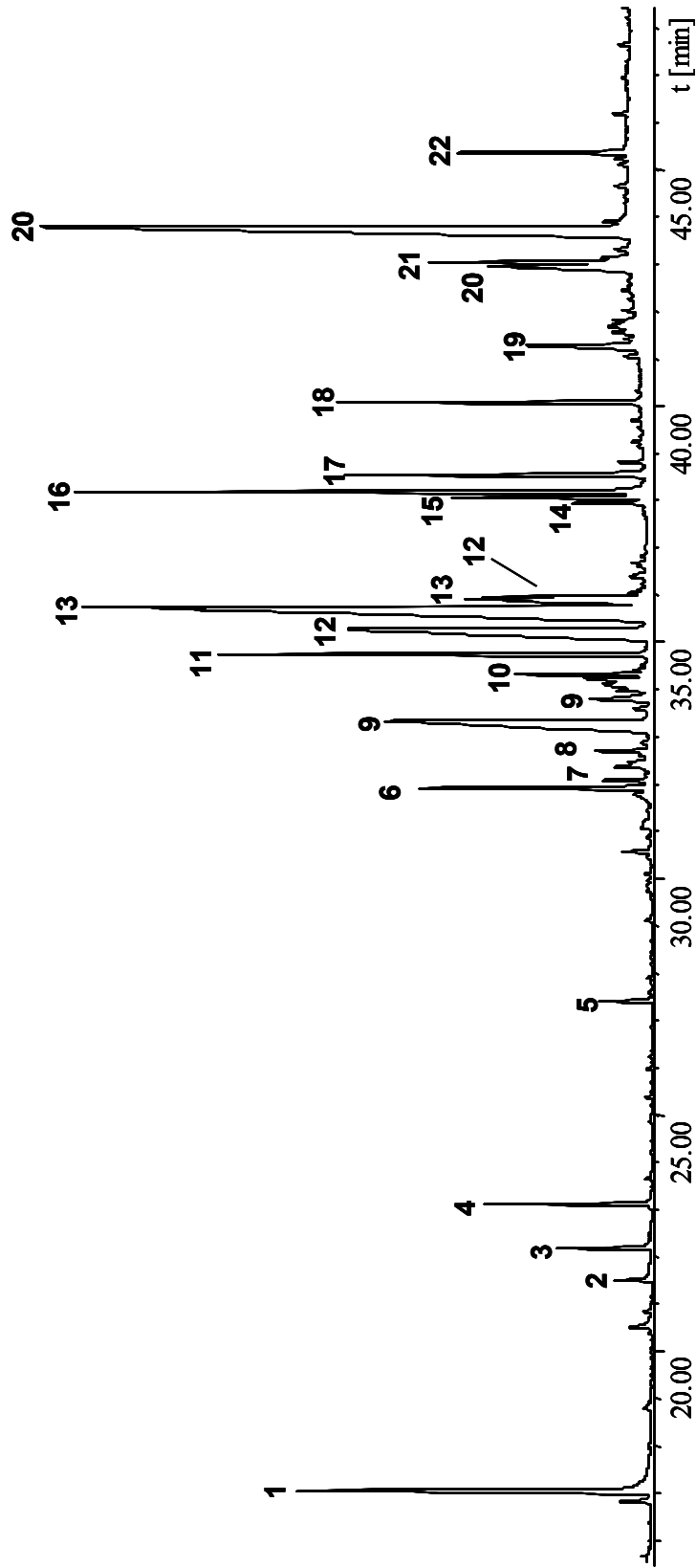


Abb. 9.44: Totalionenstromchromatogramm, methyliert Fetphasenextrakt He26a (Laatsch)

(1) 2-(2-Butoxyethoxy)-ethanol, (2) Indol, (3) 2-Methyl-3-hydroxy-2,4,4-trimethylpentylpropanoat, (4) Methylundecenoat, (5) 3-*iso*-butyryloxy-2,4,4-trimethylpentylisobutyrat, (6) Methyl-13-methyltetradecanoat, (7) Methyl-12-methyltetradecanoat, (8) Methyl-*n*-pentadecanoat, (9) cycloProVal, (10) Methylhexadecenoat, (11) Methyl-*n*-hexadecanoat, (12) cycloLeuPro, (13) cycloLeuPro, (14) Methyl-octadecadienoat, (15) Methyl-octadecenoat, (16) Methyl-octadecenoat, (17) Methyl-octadecanoat, (18) Methyl-nonadecenoat, (19) cycloMetPro, (20) cycloPhePro, (21) Dioctyladipat, (22) Phthalat.

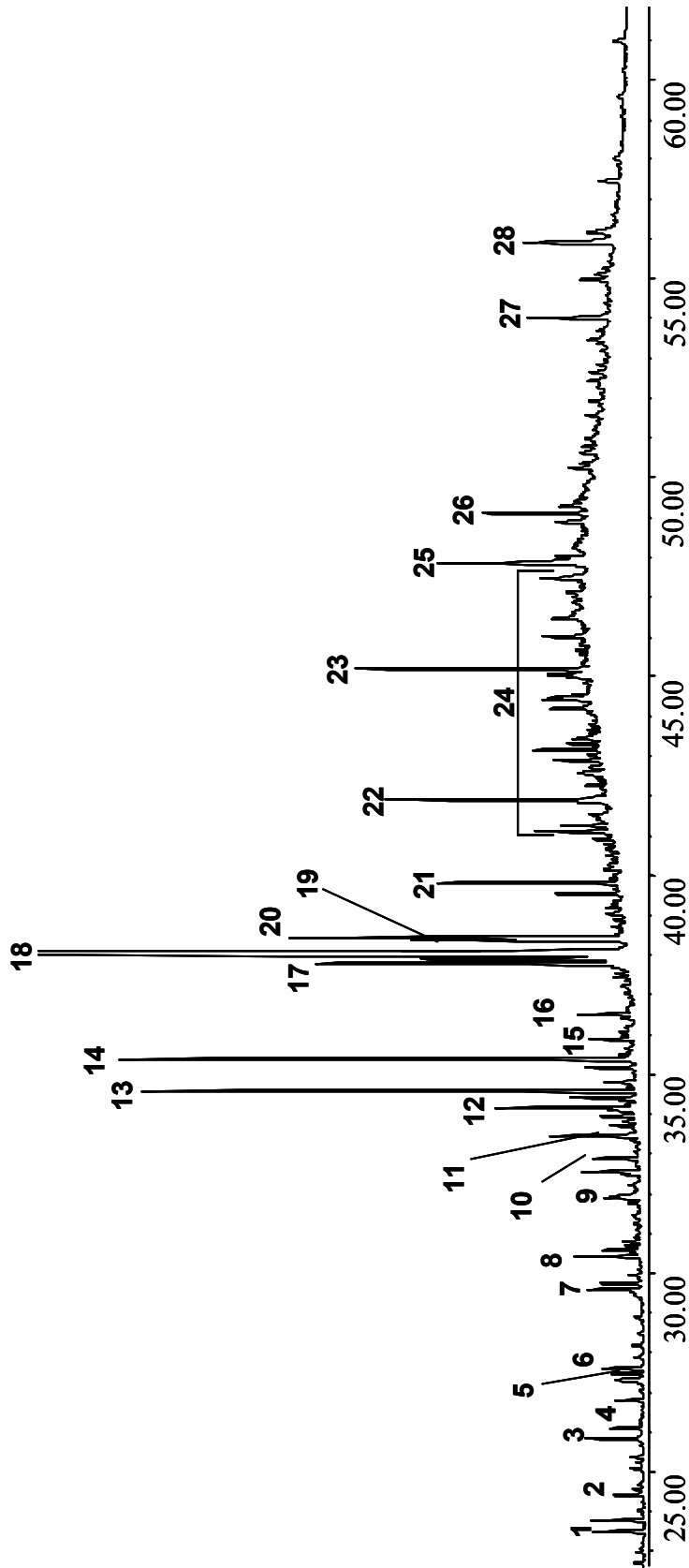


Abb. 9.45: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt He145 (Lang)

- (1) B127, (2) Methyl-3-hydroxydodecanoat, (3) Methyl-n-tridecanoat, (4) Methyltridecanoat, (5) 3-Tetradecenon, (6) Hexadecan, (7) Diethylhexanoat, (8) Methyl-n-tetradecanoat, (9) Octadecan, (10) Methyl-n-pentadecanoat, (11) cycloProVal, (12) Methylhexadecenoat, (13) Methyl-n-hexadecanoat, (14) Phthalat, (15) Methylheptadecenon, (16) Methyl-n-heptadecanoat, (17) Methyl-octadecadienoat, (18) Methyl-octadecanoat, (19) Methyl-n-octadecanoat, (20) Methylnonadecanoat, (21) Octadecanylacetat, (22) 2-Hydroxyethyl-octadec-11-enamid?, (23) Phthalat, (24) Kohlenwasserstoffe $C_{23}-C_{27}$, (25) B102, (26) Squalen, (27) β -Tocotrienol, (28) α -Tocotrienol

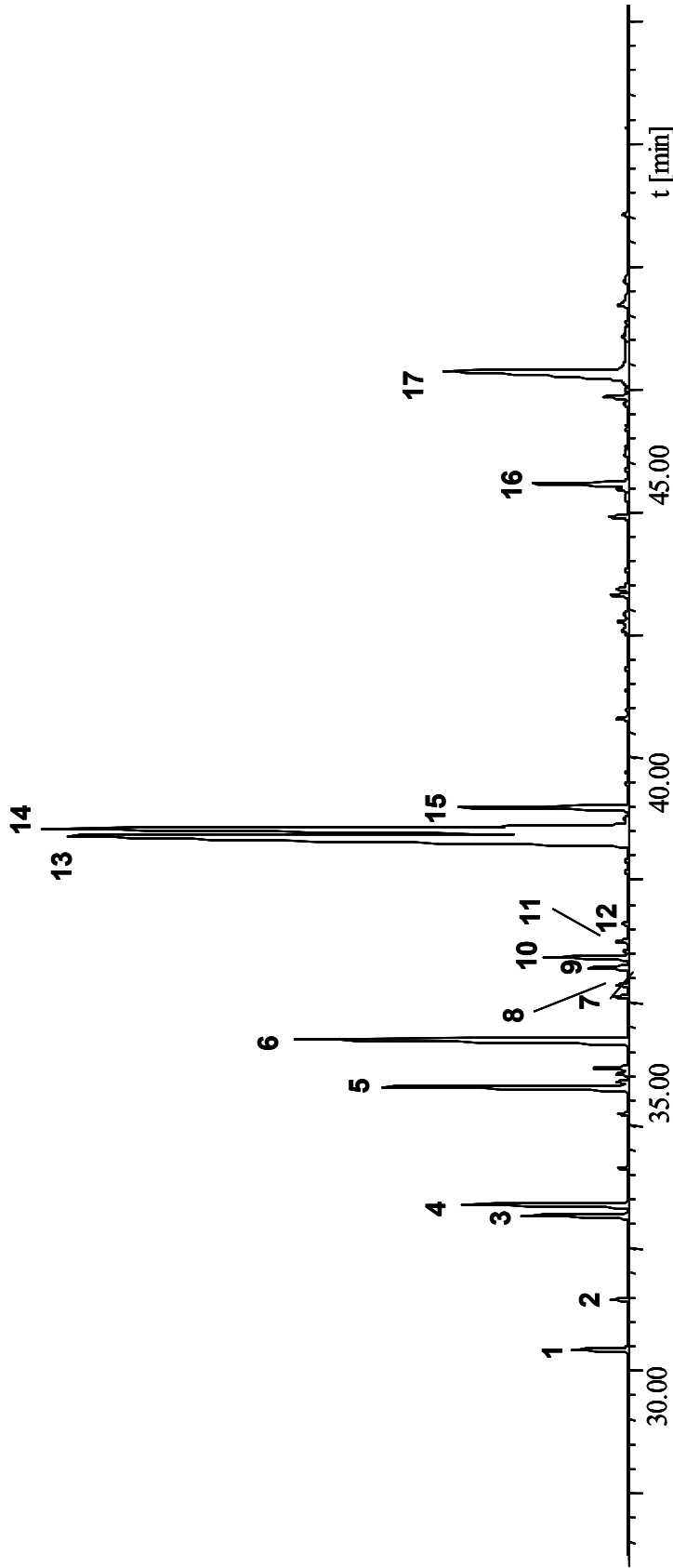


Abb. 9.46: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt GK132P1 (Laatsch)

- | | | | | | | |
|-----|--------------------------------|------|--------------------------------|------|--------------------------------|------|
| (1) | Methyl-12-methyltridecanoat, | (2) | Methyl-n-tetradecanoat, | (3) | Methyl-13-methyltetradecanoat, | (4) |
| | Methyl-12-methyltetradecanoat, | (5) | Methyl-14-methylpentadecanoat, | (6) | Methyl-n-hexadecanoat, | (7) |
| | Methyl-15-methylhexadecanoat, | (8) | Methyl-14-methylhexadecenoat, | (9) | Methyl-15-methylhexadecanoat, | (10) |
| | Methyl-14-methylhexadecanoat, | (11) | Methylheptadecenoat, | (12) | Methyl-n-heptadecanoat, | (13) |
| | Methyloctadecenoat, | (15) | Methyl-n-octadecanoat, | (16) | B281, | (17) |
| | | | | | B267. | |

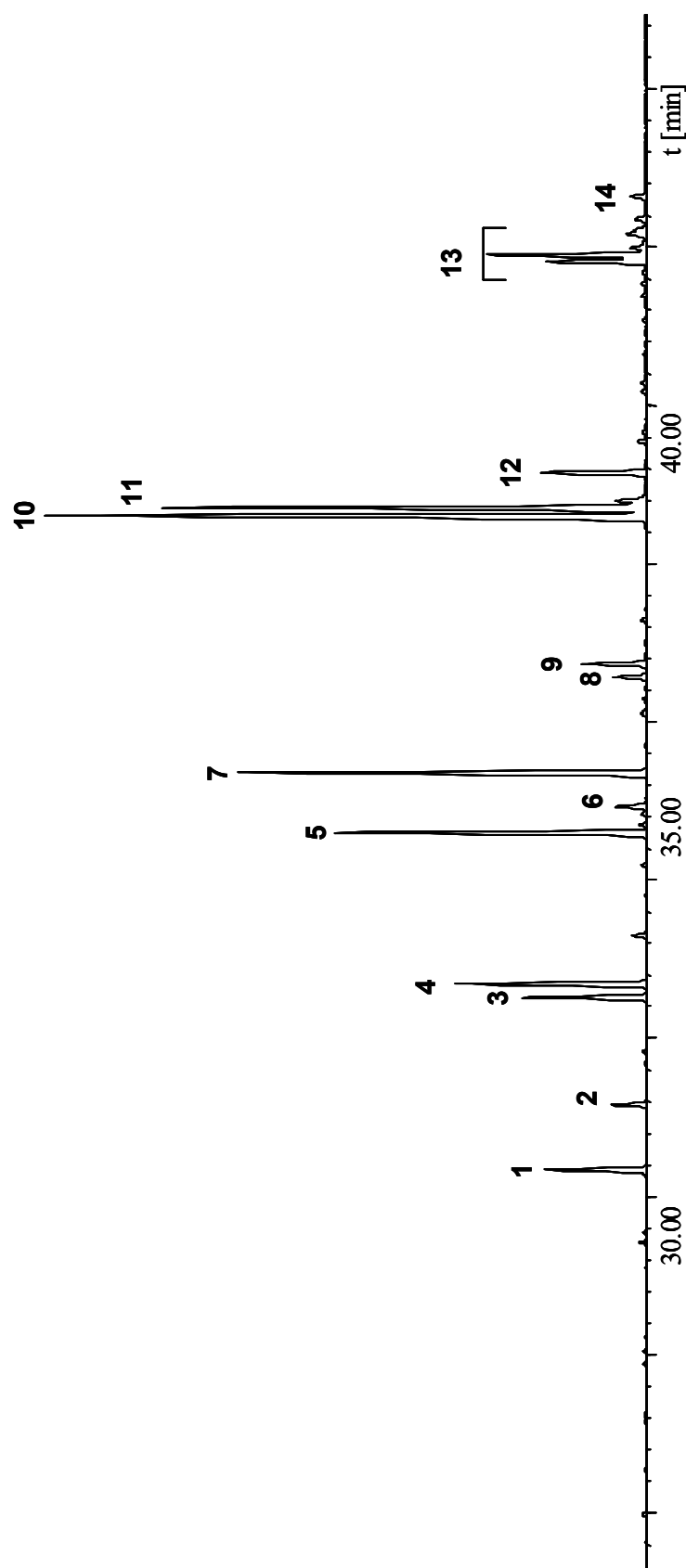


Abb. 9.47: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt Mask7 (Laatsch)

- (1) Methyl-12-methyltridecanoat, (2) Methyl-n-tetradecanoat, (3) Methyl-13-methyltetradecanoat, (4) Methyl-12-methyltetradecanoat, (5) Methyl-14-methylpentadecanoat, (6) Methylhexadecadienoat, (7) Methyl-n-hexadecanoat, (8) Methyl-15-methylhexadecanoat, (9) Methyl-14-methylhexadecanoat, (10) Methyl-octadecadienoat, (11) Octadecenoat, (12) Methyl-n-octadecanoat, (13) Methyl-epoxyoctadecenoate?, (14) Methyl-icosanoat.

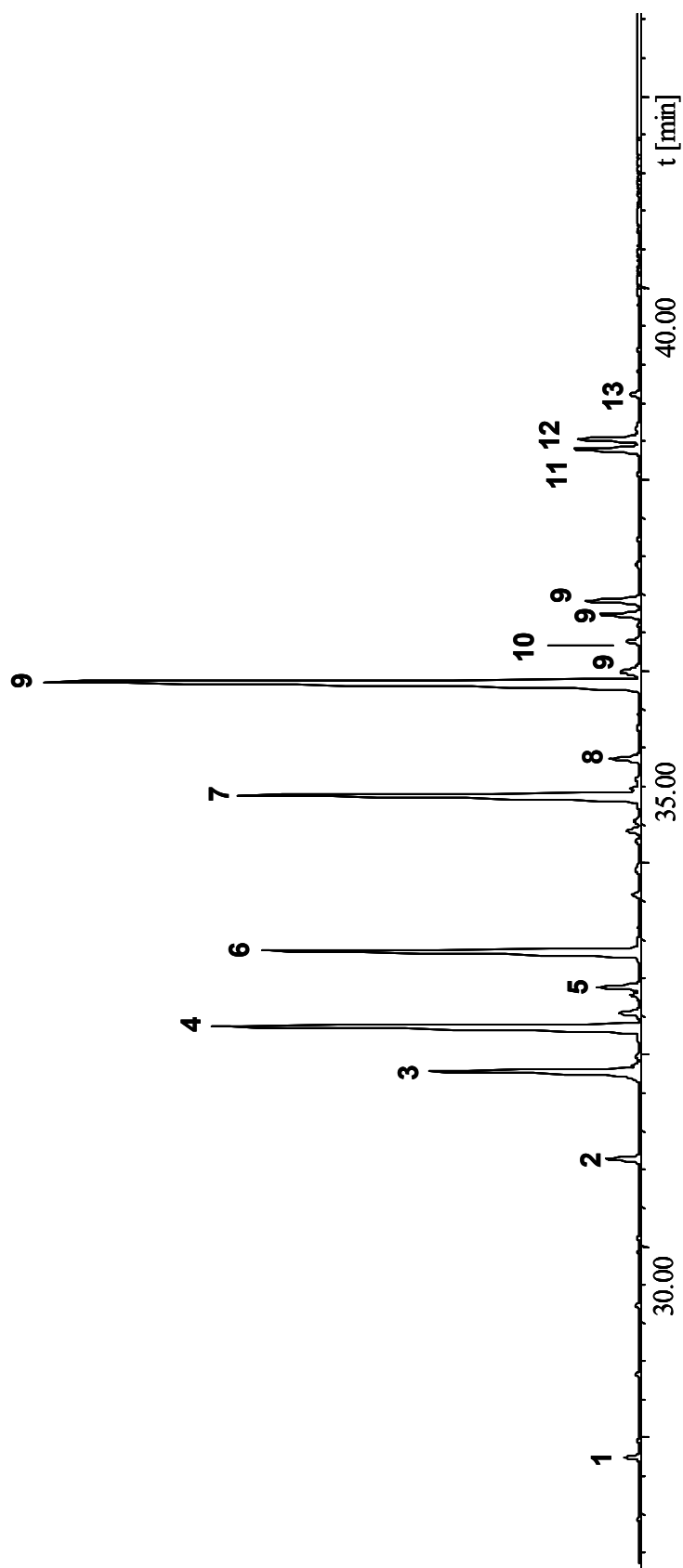


Abb. 9.48: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt B101 (Lang)

- | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|------------------------|-------------------------|-------------------------------|--------------------------------|------------------------|------|
| (1) | Methyl-11-methyldodecanoat, | (2) | Methyl-n-tetradecanoat, | (3) | Methyl-13-methyltetradecanoat, | (4) | |
| Methyl-13-methyltetradecanoat, | (5) | Methylpentadecenoat, | (6) | Methyl-n-pentadecanoat, | (7) | Methylhexadecenoat, | (8) |
| Methyl-n-hexadecanoat, | (9) | Methylheptadecenoat, | (10) | Methyl-14-methylhexadecanoat, | (11) | Methyloctadecadienoat, | (12) |
| Methyloctadecenoat, | (13) | Methyl-n-octadecanoat. | | | | | |

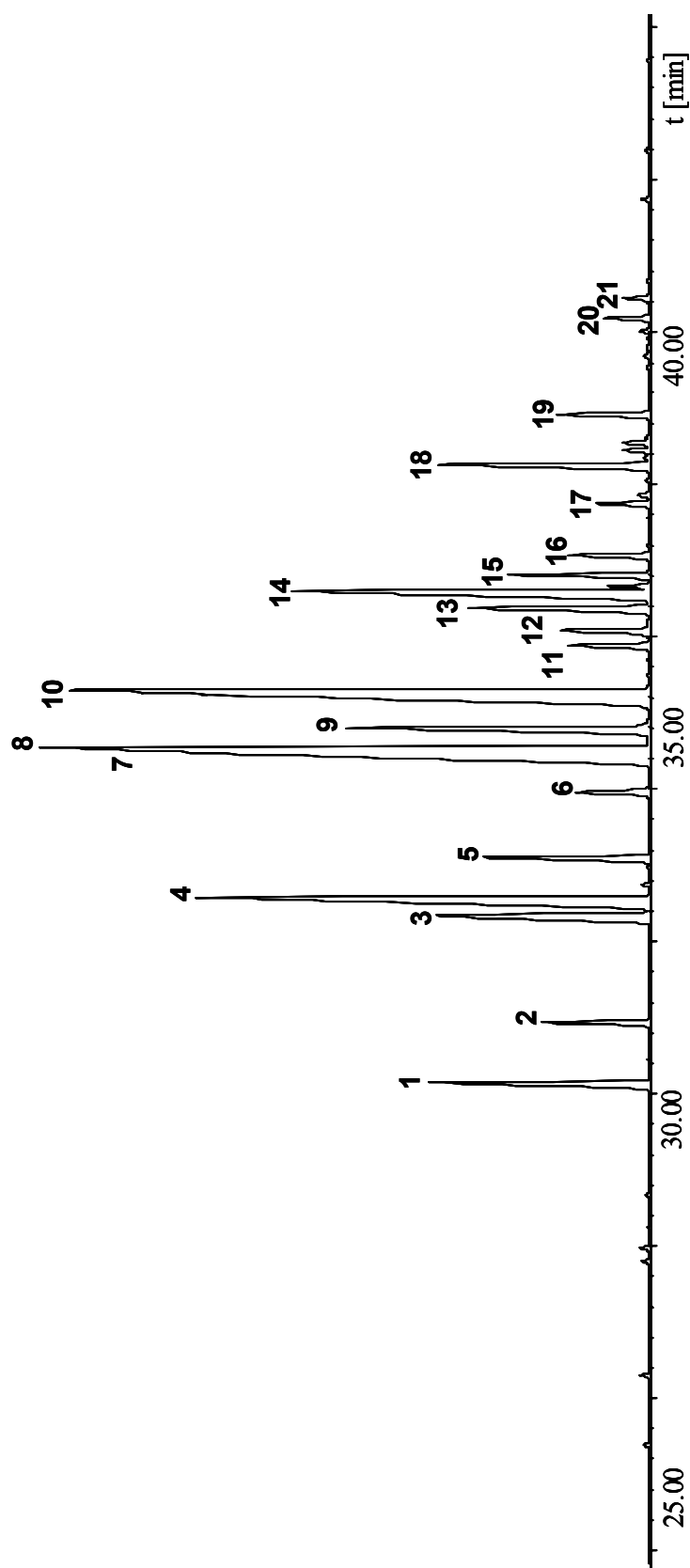


Abb. 9.49: Totalionenstromchromatogramm, methylierter Fettphasenextrakt GW48/1497 (Laatsch)

- | | | | | | | |
|-----|-------------------------------------|------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----|
| (1) | Methyl-12-methyltridecanoat, | (2) | Methyl-n-tetradecanoat, | (3) | Methyl-13-methyltetradecanoat, | (4) |
| | Methyl-12-methyltetradecanoat, | (5) | Methyl-n-pentadecanoat, | (6) | Methyl-13-methylpentadecanoat, | (7) |
| | Methyl-14-methylpentadecanoat, (8) | Methyl-13-methylpentadecanoat, (9) | Methylhexadecanoat, (10) | Methyl-n-hexadecanoat, (11) | | |
| | Methyl-15-methylhexadecanoat, (12) | Methyl-14-methylhexadecanoat, (13) | Methyl-15-methylhexadecanoat, (14) | | | |
| | Methyl-14-methylhexadecanoat, (15) | Methylheptadecanoat, (16) | Methyl-n-heptadecanoat, (17) | Methyloctadecanoat, (18) | | |
| | Methyl-15-methylheptadecanoat, (19) | Methyl-n-octadecanoat, (20) | Methyl-16-methyloctadecanoat, (21) | Methylnonadecanoat. | | |

DANKSAGUNG

Herrn Prof. Stefan Schulz danke ich für die Überlassung des Themas, die stete Diskussionsbereitschaft und die freundliche Zusammenarbeit.

Den Mitgliedern des Arbeitskreises Katalin Böröczky, Sonja Fietz-Razavian, Jasmin Müller, Edyta Nagrodzka, Nicole Schlüter, Cristian Arsene, Gregor Brasse, Jeroen Dickschat, Jens Fuhlendorff, Matthias Fritzsche, Stephan Goller, Nico Klewer, Karsten Krückert, Markus Müller, Andreas Schmidt und Robert Wegener danke ich für die Hilfsbereitschaft und die angenehme und freundliche Arbeitsatmosphäre.

Für die Bereitstellung des marinen Probenmaterials bedanke ich mich bei Prof. Laatsch der Universität Göttingen und bei Priv.-Doz. Lang der TU Braunschweig.

Den Mitarbeitern der NMR-, MS-Abteilung und Röntgenstrukturabteilung, Dr. Jörg Grunenberg und den technischen Angestellten der Universität danke ich für die Unterstützung.

LEBENS LAUF

Persönliches:

Name: Katja Stritzke
Geboren: 28.03.1974
Familienstand: ledig

Bildungsgang:

WS 1993 - SS 1999: Studium an der TU Braunschweig, Fachrichtung Chemie
7/97 - 10/97: Studienarbeit der Physikalischen Chemie an der University of Wales, Swansea
10/98 - 5/99: Diplomarbeit am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig, Betreuer: Prof. Dr. Stefan Schulz
Stereospezifische Synthese von 7-Hydroxy-5-alkanoliden
6/99 - dato: Dissertation am Institut für Organische Chemie der TU Braunschweig, Betreuer: Prof. Dr. Stefan Schulz
Sauerstoffheterozyklen und Amide aus tropischen Schmetterlingen und marinen Streptomyceten